

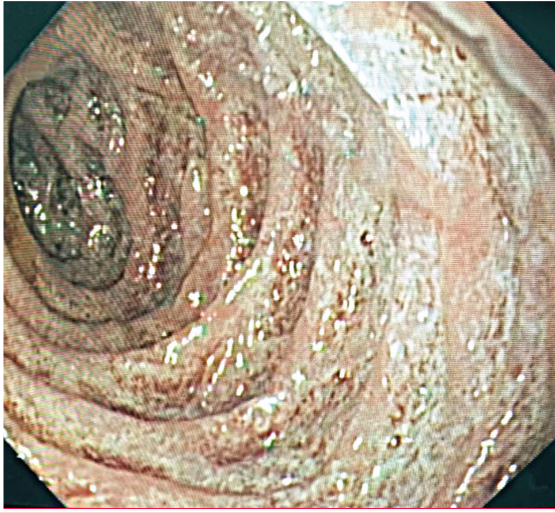
AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

Nisan/April 2022

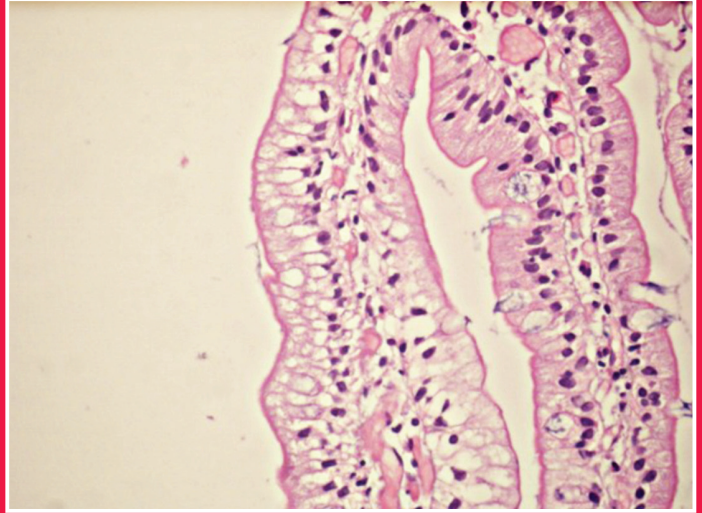
Cilt/Volume 21

Sayı/Number 1

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY



Kronik İshale Bağlı Abetalipoproteinemili Hastanın Üst GI Endoskopisinde, Tüm Duodenum Mukozası Ödemli, Düzensiz, Beyaz Görünümde Görülüyor.



Duodenum Villus Döşeyici Epitelinde İntrasitoplazmik Yağ Vakuolizasyonu (H&E,X40).



akademik.tgv.org.tr

ISSN 1303-6629

Dergimiz DOI ve CrossRef üyesidir.

TÜBİTAK ULAKBİM

Türk Tıp Dizini tarafından indekslenmektedir.

AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

ISSN: 1303-6629

Nisan/April: 2022

Cilt/Volume: 21

Sayı/Number: 1

Yayın Türü/Publication Type: Yaygın Süreli/Periodical

Basım Tarihi/Date of Issue: 26.04.2022

Yılda üç sayı yayınlanır/Published every four months

Türk Gastroenteroloji Vakfı Adına Sahibi/On Behalf of
Turkish Gastroenterology Foundation, Owner/:
Burhan ŞAHİN

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü/Responsible Editor:
Burhan ŞAHİN

Yapım/Production: TGV Ltd. Şti.
Tel/Phone: (+90-312) 362 07 87
Faks/Fax: (+90-312) 362 59 48

Basım/Print: Fersa Matbaacılık Ltd. Şti.
Tel/Phone: (+90-312) 386 17 00



Yayın Sorumlusu-Redaktör/Director of
Publication-Redactor: Jülide ÖZLER

Teknik Editör-Mizanpaj/Tecnic Editor-Page Layout:
Bektaş ÇIRACI

Sekreteryaya/Secretary: Türk Gastroenteroloji Vakfı

Yazışma Adresi/Correspondence:
Türk Gastroenteroloji Vakfı
Balkiraz Mah. Gaziler Caddesi 22/1
06620, Abidinpaşa - Ankara - Türkiye
Tel/Phone: (+90-312) 362 07 87
(+90-312) 362 21 45
Faks/Fax: (+90-312) 362 59 48
E-mail: akademik@tgv.org.tr
www.akademik.tgv.org.tr

© AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ'nde
yayımlanan yazıların tüm yayın hakkı
Türk Gastroenteroloji Vakfı'na aittir.

© All rights of the articles published in THE TURKISH
JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY
is reserved by Turkish Gastroenterology Foundation

Editörler/Editors in Chief
Erkan PARLAK

Yardımcı Editörler/Associate Editors

Engin ALTINTAŞ
Reskan ALTUN
Levent FİLİK
Gökhan KABAÇAM
Elmas KASAP
Fatih Oğuz ÖNDER
Erkin ÖZTAŞ
Fatih TEKİN

Pediyatrik Gastroenteroloji Editörleri/Pediatric Gastroenterology Editors

Fulya GÜLERMAN
Hasan ÖZEN
Aydan KANSU TANCA
Ersin GÜMÜŞ

Danışman Editör/Consulting Editor
Burhan ŞAHİN

Önceki Editör/Past Editor in Chief
Ömer ÖZÜTEMİZ

İngilizce Editör/English Editor
Crimson Interactive Inc (USA)
Enago English Editing Services

Biyoistatistik Danışmanı/Consulting Bioistatistician
Muhip ÖZKAN

Bilimsel Danışma Kurulu/Editorial Board

Canan ALKIM	Bülent KANTARÇEKEN	Göktağ ŞİRİN
Arif Mansur COŞAR	Muhsin KAYA	İlker TURAN
Altay ÇELEBİ	Aydın Şeref KÖKSAL	İhsan USLAN
Başak DOĞANAVŞARGİL	Nihat OKÇU	Ahmet UYANIKOĞLU
Kemal DOLAY	Cengiz PATA	Yusuf UZUN
Hakan DURSUN	Murat SARUÇ	Enver ÜÇBİLEK
Mehmet DURSUN	Berna SAVAŞ	Gonca ÜSTÜNDAĞ
Ahmet Tarık EMİNLER	Mesut SEZİKLİ	Mehmet YALNIZ
Ayşe ERDEN	İrfan SOYKAN	Necati YENİCE
Esra ERDEN	İnci SÜLEYMANLAR	Bülent YILDIRIM
Murat Taner GÜLŞEN	Ebubekir ŞENATEŞ	Mustafa YILMAZ
Ali Tüzün İNCE	Altuğ ŞENOL	Özlem YÖNEM

Uluslararası Danışma Kurulu/International Advisory Board

A. ERTAN (USA)	C. O'MORAIN (Ireland)	E. M. QUIGLEY (Ireland)
M.J.G. FARTHING (UK)	S. H. LEE (Korea)	

Dergimiz DOI ve CrossRef üyesidir. TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini tarafından indekslenmektedir.

yazarlara açıklama

✓ **AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ'**nde, gastroenteroloji alanındaki özgün araştırmalar, olgu sunumları, özgün görüntüler yayınlanır.

✓ Dergide derleme yazı yayınlanmayacaktır.

✓ Bütün yazılar **YAYINLAMA** ve **İNCELEME KURULU'**nun onayından geçtikten sonra yayınlanır.

✓ Dergide yayınlanacak yazı ve makaleler için dil TÜRKÇE'dir. Yabancı dilde yazılar yayınlanmayacaktır.

✓ Yazılar **AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ**, Türk Gastroenteroloji Vakfı, Gaziler Sokak, 22/1, 06620, Abidinpaşa, Ankara adresine 3 kopya gönderilmelidir. Ayrıca yazının düzeltilmiş son şeklinin dijital ortamda PC'de Windows altında Word programıyla yazılarak "doc" dosyası olacak şekilde (CD'ye) kaydedilmiş bir kopyasının gönderilmesi gerekmektedir. Postadaki kayıplardan dergi sorumlu değildir.

✓ Dergiye gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olmaları gerekir. Daha önce kongrelerde tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu özelliği belirtilmek üzere kabul edilebilir. Yayın için gönderilen yazıların geri alınması istenirse yazarın bir dilekçe ile başvurması gerekir.

✓ Yazılar gönderilirken kontrol listesi izlenecek ve yayın hakkının devri sözleşmesi tüm yazarlarca imzalanacaktır.

✓ Dergi, "İnsan" ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygunluk (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan "Bilgilendirilmiş olur" (**informed consent**) aldıklarını belirtmek zorundadır.

✓ Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin **GEREÇ VE YÖNTEMLER** bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

✓ Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş olur" (informed consent) alınmalıdır.

✓ Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma... ile ticari hiçbir ilişkisininin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır.

✓ Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

✓ Gönderilen yazıların kontrol ve düzeltmeler için posta giderleri karşılığı olarak 250.00 TL, Türkiye İş Bankası, Ankara Abidinpaşa şubesi (Şube Kodu: 4232) TGV Sağlık Malz. Ltd. Şti. 512442 Nolu TL hesabına (IBAN: TR21 0006 4000 0014 2320 5124 42) yatırılacak ve dekontun kopyası yazıyla birlikte gönderilecektir.

✓ Başlık sayfasında kısaltma yapılmadan Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış başlıklar yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce başlıkların altına, en fazla 4 kelimededen oluşan kısa başlık yazılmalıdır. Bu sayfada başlık dışında şu bilgiler bulunmalıdır. Yazarların adları başlığın altına açık olarak yazılmalı, soyadlarının üzerine rakam yazılarak çalıştıkları kurumlar dipnot olarak belirtilmelidir. Yazışmalar için sorumlu yazarın adresi, telefon ve faks numarası ile E-posta adresi yazılmalıdır.

✓ Araştırma herhangi bir kuruluş tarafından maddi destek görmüşse makalenin başlığının son kelimesi üzerine yıldız (*) konularak aynı sayfada dipnot olarak belirtilir.

yazarlara açıklama

✓ Araştırma yazılarında özetler Türkçe ve İngilizce olarak, en fazla 250 kelimededen oluşacak şekilde yazılmalıdır. Giriş ve amaç, gereç ve yöntem, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşmalıdır. Özetlerde kaynak, tablo, resim ve kısaltma olmamalıdır. Olgu bildirilerinde Türkçe ve İngilizce olmak üzere kısa bir özet yazılmalıdır. Anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce özetlerin altına yazılmalıdır.

✓ Metin yazımı A4 (21X29.7) katıda çift aralıklı olarak sol ve sağ tarafta 3 cm, üst ve alt taraftan 2 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Tüm sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere numaralandırılmalıdır.

✓ Kısaltmalar mümkün olduğu kadar az kullanılmalı ve ilk geçtiği yerde parantez içinde belirtilmelidir. Özetlerde kısaltma kullanılmamalıdır. Araştırma yazıları 15 sayfayı, olgu bildirimleri 5 sayfayı geçmemelidir.

✓ **ARAŞTIRMA YAZILARI** metni giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, kaynaklar, tablolar ve resim alt yazıları şeklinde sıralanmalıdır.

✓ **ÖZGÜN GÖRÜNTÜLER** bölümünde yazı en fazla 4 fizik bulgu, cerrahi bulgu, cerrahi materyel, endoskopik, radyolojik veya histopatolojik resimlerden oluşmalı ve bir hastalığı tanımlamalıdır. Tanımlayıcı, kısa başlıkla başlamalı, ilave bir metin, kaynakça ve tablo olmamalıdır. İlk resim alt yazısında hasta kısaca tanımlanmalıdır. Resim alt yazıları toplam 120 kelimeyi aşmamalıdır ve çift aralıklı yazılmalıdır.

✓ **DERGİYE MEKTUP** köşesine gönderilecek yazılar **AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ**'nde son zamanlarda yayınlanmış yazılar üzerine olmalıdır. Kısa olgu sunuları, yeni bulgular ve yöntemler de bu köşeye gönderilebilir. Buraya gönderilecek yazının 2 sayfadan fazla olmaması arzu edilir.

✓ **Resim, grafik ve çizimler**, iyi kalitede kuşe kağıda çizilmiş ya da basılmış olmalıdır. Resim, grafik ve çizimlerin arkasında bir ok işareti ile üst kısmı, sıra numarası ve makalenin adı mutlaka belirtilmelidir.

✓ **Tablolar** her biri ayrı bir sayfaya arabik rakamlarla (Tablo 1, Tablo 2.... gibi) yazılmalıdır. Her tablonun başlığı olmalı ve tabloda geçen kısaltmalar tablo altında belirtilmelidir.

✓ **Kaynaklar**, yazıda geçiş sırasına göre yazılmalı ve metinde parantez içinde belirtilmelidir. Çift aralıklı yazılmalı, kısaltmalar Index Medicus'ta kullanıldığı gibi yapılmalıdır. Konuyla ilgili yerli yayın varsa yazılmalıdır. Kaynakların formatları şu 3 şekilde olmalıdır.

Üç veya daha az yazarlı makale için;

Özbek E, Eşrefoğlu M. Tavşan ve sıçan duodenumundaki bezlerin yapısal ve histolojik özellikleri. Turk J Gastroenterol 1999;10:126-32.

Üçten fazla yazarlı makale için;

Mungan Z, Demir K, Onuk MD, ve ark. Gastroözofageal reflü hastalığının ülkemizdeki özellikleri. Turk J Gastroenterol 1999;10:101-7.

Kitap kaynağı yazım örneği;

Pope CE II. Anatomy and developmental anomalies. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, Editors. Gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, management. Section A. The esophagus, 3 rd ed. Philadelphia. Saunders 1983;407-14.

✓ Ölçü birimi olarak metrik sistem kullanılmalıdır.

✓ Reprint verilmeyecektir.

✓ Yayın kurallarına uygun olmayan şekilde gönderilen yayınlar değerlendirmeye alınmayacaktır. Bu nedenle yayın başvurusu yapanların bu konulara azami dikkat göstermesi gerekmektedir.

i n s t r u c t i o n s t o

Specific research papers, case reports and authentic images in the field of gastroenterology are published in the **THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY**.

- √ Review articles will not be published in the Journal.
- √ All articles are published subject to authorization of **Publishing and Editing Board**.
- √ Articles in Turkish and English languages will be published in the Journal.
- √ Articles should be mailed to **THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY**, Türk Gastroenteroloji Vakfı, Gaziler Sokak, 22/1, 06620, Abidinpaşa, Ankara, Turkey in 3 copies. The final edited version of the article should be submitted as softcopy written on Word under Windows as "doc" file format saved in a CD.

The journal do not undertake any liability for any possible losses in mail service.

- √ Articles submitted to the journal should not be unpublished or under consideration for publication elsewhere. The articles that were presented in congresses and the abstracts of which were published may be accepted for publication in the Journal, as indicated they were presented or published elsewhere. For the withdrawal of an article, the author should apply for the Journal with a petition.
- √ A check list will be followed when submitting articles and the Authors Agreement must be undersigned by all authors .
- √ The Journal abides by the principle of compliance to the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) in all its works that are based on the "human" factor. In such studies, authors should confirm compliance to such principles in the MATERIALS AND METHODS part and should clearly state that they have obtained "informed consents" from ethical boards of relevant institutions and study participants.

√ In studies involving "animal factor", authors should declare that they observe animals' rights and have taken approval from ethical boards of their institutions as per the principles of Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) in the MATERIALS AND METHODS part of the article.

√ Informed consent will be taken from the patients in case reports notwithstanding disclosure of patient identity.

√ As for direct and indirect commercial relations or financial sponsorship for the study, authors should acknowledge either absence of such commercial links with the commercial products, drugs, companies, ... or should disclose to the editor the type of relationship they have with relevant counterparts (consultation, other agreements) in the cover page of the article.

√ Articles' compliance to ethical rules is under the responsibility of authors.

√ As a mailing contribution of articles to be subject to further proofreading and editing, 250,00 TL (Turkish Liras) will be deposited to TL account of the TGV Sağlık Malz. Ltd. Şti. before Türkiye İş Bank (IBAN: TR21 0006 4000 0014 2320 5124 42) with a copy of the bank receipt submitted in attachment of the article.

√ The title in English will be stated in the title page without any abbreviation. The brief title of maximum 4 words will be stated under the title. On the title page, the following information will be stated besides the title: names of the authors will be written below the title. Footnotes will be added to the surnames of the authors and their institutions will be explained in the footnotes. The address, telephone and facsimile numbers and e-mail address of the author responsible for correspondences will be stated.

√ In case there is financial support given to the study, footnote (*) will be added to the last word of the title and it will be explained in the footnote on the same page.

authors

✓ The abstracts of the research papers will be at most 250 words and be written in English. The articles will be structured in parts of Background and Aims, Material and Methods, and Results and Conclusions. The abstracts will not include references, tables, images and abbreviations. Case reports will be supported with a short abstract in English. The key words will be written right below the abstract.

✓ The text will be written on A4 paper (21x29.7) in double line spacing and with 3 cm of margin from left and right and 2 cm of margin from top and bottom. All the pages starting from the title page will be numbered.

✓ Abbreviations should be avoided as much as possible and should be indicated in brackets wherever they are used. No abbreviation should be used in abstracts. The research papers will not be more than 15 pages and case reports will not more than 5 pages.

✓ **RESEARCH PAPERS** will be structured in the order of introduction, material and method, results, discussion, references, tables and captions.

✓ **AUTHENTIC IMAGES** text will include at most 4 physical results, surgical results, surgical material, endoscopic, radiological or histopathological images; and they will define a disease. It will start with a definitive short title and no text, reference and table will be allowed. In the first caption the patient will be explained briefly. The captions will be at most 120 words and will be written in double line spacing.

✓ **LETTERS TO THE JOURNAL** will be on the recent publications of the **THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY**. Short case reports, new results and methods may also be sent to this part. The letter to the journal will not be more than 2 pages.

✓ **Pictures, graphics and charts**, will be drawn or printed on high quality coated paper. At the back page of the pictures, graphics and charts, the top side will be marked with an arrow and the number and the name of the article will be stated.

✓ **Each table** should be given in a separate page with Arabic numerals (Table 1, Table 2, etc.) with a title assigned for each table, and abbreviations used in the table should be given under the table.

✓ **References** should be indicated according to order of appearance in the article and they will be stated in the text in parenthesis. Double spacing will be used and the abbreviations will be given as in the format of Index Medicus. Relevant national publications, if any, will be stated. The format of the references will be as follows:

For Articles with three or less authors;

Özbek E, Eşrefoğlu M. Structural and histological characteristics of duodenal glands of rabbits and rats. Turk J Gastroenterol 1999;10:126-32.

For Articles with more than three authors;

Mungan Z, Demir K, Onuk MD, et al. Gastroesophageal reflux characteristics in Turkey. Turk J Gastroenterol 1999;10:101-7.

Book Reference entry sample;

Pope CE II. Anatomy and developmental anomalies. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, Editors. Gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, management. Section A. The esophagus, 3rd ed. Philadelphia. Saunders 1983;407-14.

✓ Metric system will be used.

✓ Reprints will not be allowed.

✓ Articles that are not in compliance with the publication rules will not be taken into consideration. Therefore the applicants of publications need to pay utmost attention to the publication rules.

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

AUTHOR'S AGREEMENT

I hereby assign and transfer copyright in and to the submitted work, including the exclusive right to publish the same in all forms and media, now and hereafter known and all other rights under copyright to the Turkish Gastroenterology Foundation (TGV) if and when the manuscript is accepted for publication or published by TGV. I further acknowledge that all such rights under copyright may be transferred, assigned, or licensed by TGV to third parties.

To be signed by all authors:

Title:

Author:..... Date:.....

Author:..... Date:.....

Author:..... Date:.....

Author:..... Date:.....

Author:..... Date:.....

Author:..... Date:.....

Note: Manuscripts cannot be processed for publication until the Publisher has received this signed form. If the manuscript is not published by TGV, this letter will not take effect. Copies of this form may be made for additional signatures.

MANUSCRIPT CHECKLIST

Remember to submit the author's agreement plus three copies of the manuscript, with the components arranged in the following order:

- | | |
|--------------------------------|---------------------------------|
| _____ 1. Title Page | _____ 7. References |
| _____ 2. Abstract | _____ 8. Tables |
| _____ 3. Introduction | _____ 9. Figure Legends |
| _____ 4. Materials and Methods | _____ 10. Figures |
| _____ 5. Results | _____ 11. Author's agreement |
| _____ 6. Discussion | _____ 12. Bank transfer receipt |
-

AKADEMİK

GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

KONTROL LİSTESİ

Yayın kurulu

Editör
Erkan PARLAK

Yardımcıları

Engin ALTINTAŞ
Reskan ALTUN
Levent FİLİK
Gökhan KABAÇAM
Elmas KASAP
Fatih Oğuz ÖNDER
Erkin ÖZTAŞ

Burhan ŞAHİN (DANIŞMAN)

Yazışma Adresi

Türk Gastroenteroloji Vakfı
Balkiraz Mah. Gaziler Caddesi. 22/1
06620 Abidinpaşa - Ankara
Tel : (90-312) 3620787 - 3622145
Faks : (90-312) 3625948
E-posta: bilgi@tgv.org.tr
Web adresi: www.akademik.tgv.org.tr

- Üç nüsha yazı
- Orjinal resim ve grafiklerden 3 kopya konuldu.
- Derginin yazım kurallarına uygunluğu gözden geçirildi.
- 250.00 TL Akademik Gastroenteroloji Dergisi'nin banka hesabına [Türkiye İş Bankası, Ankara Abidinpaşa Şubesi (Şube Kodu: 4232) TGV Sağlık Malz. Ltd. Şti. 512442 Nolu TL Hesabı (IBAN: TR21 0006 4000 0014 2320 5124 42)] yatırıldı, dekont ekte sunuldu.
- Yazının yayın hakkının Türk Gastroenteroloji Vakfı'na devredildiğine dair yazı tüm yazarlarca imzalanarak zarfa konuldu. Böylece tüm yazarlar çalışmayı tekrar gözden geçirmiş sayılacaktır.
- Yayın kurallarına uygun olmayan şekilde gönderilen yayınlar değerlendirmeye alınmayacaktır. Bu nedenle yayın başvurusu yapanların bu konulara azami dikkat etmeleri gerekmektedir.

YAYIN HAKKI DEVRİ SÖZLEŞMESİ

Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ'ne yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkını, yazının yayınlandığı günden itibaren Türk Gastroenteroloji Vakfı'na devrettiğimizi kabul ederiz.

Tarih:.....

Yazının adı:.....

Yazarların adı

Yazarların imzası

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Özgün Araştırmalar/Original Articles

- 01 COVID -19 pandemi sürecinin üçüncü basamak gastroenteroloji servisi yatışları üzerine etkisi**
Effect of COVID-19 pandemic on hospitalization of tertiary hospital gastroenterology unit
Feysi BOSTAN, Feyza Ç. KIZILKAYA, Ayşe KARADURU, Ceren ÇEVİK, Ayhan Hilmi ÇEKİN
- 08 Prevalence of anemia and clinical approach in patients discharged after gastrointestinal bleeding**
Gastrointestinal kanamayla taburcu olan hastalarda anemi prevalansı ve klinik yaklaşım
Seda BAYRAK DURMAZ, Göksel BENLİ, Hatice KEYVAN, Mesut AKARSU, Müjde SOYTÜRK, Ender ELLİDOKUZ, Ömer TOPALAK, Hale AKPINAR
- 15 İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında hastalığa özgü aktivite indeksinin depresyon ve inflamatuvar belirteçler ile ilişkisi**
Relationship of disease-specific activity with depression and inflammatory markers in inflammatory bowel diseases
Büşra YÜKSEL, Sinem BAYRAM, Mehmet CİNDORUK, Harun KÜÇÜK
- 21 Gastrointestinal kanalda inflamatuvar fibroid polip: Tek merkeze ait 10 yıllık deneyimin değerlendirilmesi**
Inflammatory fibroid polyp of the gastrointestinal tract: An evaluation of 10 years of experience at a single center
Funda CANAZ, Evrim YILMAZ, Deniz ARIK, Erkin ÖZTAŞ, Adnan ŞAHİN
- 28 Proksimal özofagusta heterotopik gastrik mukozal yama saptanan çocukların değerlendirilmesi**
Evaluation of children with heterotopic gastric mucosal patch in the proximal esophagus
Sevinç GARİP
- 35 Prematüre bebeklerde konjenital hipotiroidi ve nekrotizan enterokolit ilişkisi**
Congenital hypothyroidism and necrotizing enterocolitis in infants born prematurely
Burak CERAN, Ufuk ÇAKIR, Ali Ulaş TUĞCU, Cüneyt TAYMAN

Olgu Sunumları/Case Reports

43 Kronik ishalin nadir bir nedeni; geç tanılı abetalipoproteinemi

A rare reason for chronic diarrhea; late diagnosed abetalipoproteinemia

Reyhan GÜMÜŞTEKİN, Nafiye URGANCI, Banu YILMAZ

48 Clostridium difficile enfeksiyonuna eşlik eden protein kaybettiren enteropati olgusu

Protein-losing enteropathy associated with Clostridium difficile infection: A case report

Gizem ADAN, Nafiye URGANCI, Ayşe Ayşim ÖZAĞARI, Merve USTA



COVID -19 pandemi sürecinin üçüncü basamak gastroenteroloji servisi yatışları üzerine etkisi

Effect of COVID-19 pandemic on hospitalization of tertiary hospital gastroenterology unit

● Feyzi BOSTAN¹, ● Feyza Ç. KIZILKAYA¹, ● Ayşe KARADURU¹,

● Ceren ÇEVİK¹, ● Ayhan Hilmi ÇEKİN²

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹İç Hastalıkları Kliniği, ²Gastroenteroloji Kliniği, Antalya

ÖZET • Giriş ve Amaç: Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2'nin neden olduğu COVID-19 ilk olarak Çin'in Hubei Eyaletinin Wuhan şehrinde 2019 Aralık ayında ortaya çıkan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü, salgının dünyada yayılması ile 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19 salgınına pandemi ilan etti. Pandemi ilanı, hem ülkemizde hem de diğer ülkelerde normal sağlık hizmetleri ve COVID-19 pandemisiyle mücadelenin aynı anda aksatılmadan yürütülmesini zorunlu kıldı. Biz de pandemi ilanıyla başlayan pandemi döneminin Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji servisi hasta yatışlarının sayısal olarak, yatış süreleri, yatırılan servis (acil/poliklinik) tanı dağılımları açısından nasıl etkilendiğini görmek için bu çalışmayı planladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Nisan - Kasım 2020 tarihleri ile 2019 yılının aynı aylarında gastroenteroloji servisine yatan hastaları dahil ettik. Hastaların bilgileri ve tanıları hastane bilgi yönetim sisteminde kayıtlı olan elektronik dosyalarından alındı. Çalışmamıza toplam 1321 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılanların 646'sı (%49) pandemi öncesi dönemde, 675'i (%51) pandemi döneminde yatan hastalardı. **Bulgular:** Yatırılan hasta sayısı olarak her iki dönem arasında fark yoktu (p: 0.113). Yatış süresi pandemi döneminde pandemi öncesi döneme göre daha kısaydı (pandemi öncesi dönem 6.4 ± 5.5 gün vs. pandemi dönemi 5.7 ± 4.9, p: 0.028). Hastalar her iki dönemde de daha çok acil servisten yatırılmışlardı (pandemi öncesi dönem %74.6 vs pandemi dönemi %78 p: 0.210). Tanı dağılımına bakıldığında hastalar pandemi öncesi 31 farklı tanı ile, pandemi sonrası 30 farklı tanı ile yatırılmıştı. Her iki dönemde de en sık üst gastrointestinal sistem kanaması ile yatırılmışlardı. Pandemi öncesi dönemde 134 (%20.3) ve pandemi döneminde de 129 (%18.8) hasta üst gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle servise yatırılmıştı. Her iki dönem arasında bu tanı açısından anlamlı fark yoktu (p: 0.488). **Sonuç:** COVID-19 pandemisi 3. basamak gastroenteroloji servis hasta yatışlarını sayısal olarak, yatırıldıkları servis ve tanı dağılımı açısından etkilememiştir. Yatış süresini ise kısaltmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, pandemi, hastane yatışları, gastroenteroloji servisi

ABSTRACT • Background and Aims: Coronavirus disease (COVID-19), caused by the SARS-CoV-2, first emerged in December 2019 in Wuhan City, Hubei Province of China. The World Health Organization declared the COVID-19 outbreak a pandemic on March 11, 2020. The declaration of the pandemic made it necessary to conduct normal health services and fight the COVID-19 spread, both in our country and in other countries, without interruption. This study aimed to examine how the pandemic period was affected numerically by hospitalizations in Antalya Training and Research Hospital Gastroenterology unit, length of stay, and diagnosis distribution of hospitalized service (emergency/polyclinic). **Materials and Methods:** We included patients admitted to the gastroenterology department between April and November 2020 and the corresponding period in 2019. Information and diagnoses of patients were obtained from the electronic files registered in the hospital information management system. This study included a total of 1321 patients, of which 646 (49%) and 675 (51%) were hospitalized during the pre-pandemic and pandemic periods, respectively. **Results:** No difference was found between the two periods in terms of the number of hospitalized patients (p = 0.113). The duration of hospitalization was shorter during the pandemic period than during the pre-pandemic period (pre-pandemic period 6.4 ± 5.5 days vs. pandemic period 5.7 ± 4.9, p = 0.028). Patients were mostly hospitalized from the emergency department in both periods (pre-pandemic period 74.6% vs pandemic period 78% p = 0.210). Considering the diagnosis distribution, patients were hospitalized for 31 diagnoses in the pre-pandemic and 30 in the pandemic period. In both periods, patients were hospitalized most frequently with upper gastrointestinal bleeding. In addition, 134 (20.3%) and 129 (18.8%) patients in the pre-pandemic and pandemic period were hospitalized due to upper gastrointestinal bleeding, respectively. No significant difference was found between the two periods in terms of this diagnosis (p = 0.488). **Conclusions:** The COVID-19 pandemic did not affect the hospitalizations in the tertiary gastroenterology unit numerically, in terms of the unit they were admitted to and the distribution of diagnosis. It shortened the duration of hospitalization.

Key Words: COVID-19, pandemic, hospitalization, gastroenterology unit

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) ilk olarak Çin'in Hubei Eyaletinin Wuhan şehrinde 2019 Aralık ayında ortaya çıkan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Çin'de ortaya çıkan yeni koronavirüs pandemisiyle ilgili Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu ilan edildiğini 30 Ocak 2020 tarihinde duyurdu. DSÖ, salgının Dünya'da yayılması ile 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19 salgınına pandemi ilan etti (1). Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de bildirildi. Türkiye'de virüse bağlı ilk ölüm ise 17 Mart 2020'de gerçekleşti (2).

COVID-19 pandemisi hem ülkemizde hem de diğer ülkelerde normal sağlık hizmetleri ve COVID-19 pandemisiyle mücadelenin aynı anda aksatılmadan yürütülmesini zorunlu kıldı (3). Bu nedenle ülkeler sağlık hizmeti sunum politikalarında değişiklikler yaptılar. Değişikliklerin prensibi, COVID-19 pandemisi için hastanelerde maksimum alan ve personel ayırma ve hastanelere başvuran COVID-19 dışı hasta sayısını azaltmaya yönelik tedbirlerdi. Bunun için halka acil olmayan durumlar dışında hastanelere başvurulmaması çağruları yapıldı. Bununla birlikte normal poliklinik randevuları kapatıldı. Polikliniklerde yalnızca ertelene-meyecek hastalığı olan bireyler için personel görevlendirildi. Acil olmayan hasta yatışları ve acil olmayan cerrahi işlemler ertelendi. Hastanelerin hem alan olarak hem de personel olarak kapasitelerinin çoğu COVID-19 pandemisi ile mücadele için ayrıldı (4).

Bu çalışmamızda, COVID-19 pandemi döneminin ve alınan önlemlerin 3. basamak hastane gastroenteroloji servisine hasta yatışlarını nasıl etkilediğini inceledik. Bunun için COVID-19 pandemisi öncesi Nisan - Kasım 2019 ile aynı döneme denk gelen Nisan - Kasım 2020 COVID-19 pandemi dönemi, gastroenteroloji servisine yatan hastaları;

demografik veriler, yatış tanıları, yatış süreleri ve yatırıldıkları servisler (acil poliklinik/ayaktan hasta polikliniği) açılarından karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif olarak Nisan - Kasım 2019 ile 2020 yılının aynı aylarını kapsadı. Nisan - Kasım 2019 tarihleri arası dönem pandemi öncesi dönem, Nisan - Kasım 2020 tarihleri arası da pandemi dönemi olarak isimlendirildi. Çalışmamıza pandemi öncesi ve pandemi döneminde Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji servisine yatırılarak tetkik ve tedavi edilen hastalar ardışık sırayla kaydedildi. Hastalara ait demografik veriler, yatırılma tanıları, yatırılma süreleri, acil poliklinikten/ayaktan hasta polikliniğinden yatırılma durumları hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden kayıt edildi. Hastaların tanıları taburculuk epikrizlerindeki ICD-10 kodları üzerinden gruplandırıldı. Epikrizlerinde uygun ICD-10 kodu olmayan hastaların epikrizlerindeki klinik seyir kısmı okunarak uygun ICD-10 kodu bulundu. Veriler SPSS 21.0 programına kaydedildi.

Çalışmamız için Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (22.12.2020 tarih ve 20/4 sayı). Çalışmada Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uyulmuştur. Herhangi bir kurumla ya da kişilerle çıkar ilişkisi yoktur.

İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS Statistics 21.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Pandemi öncesi ve pandemi dönemi yatan hastaların karşılaştırmasında sayısal verilerde student T testi kategorik değişkenlerde ise Ki kare testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 1321 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılanların 646'sı (%49) pandemi öncesi dönemde, 675'i (%51) pandemi döneminde yatan hastalardı. Tüm hastaların %43'ü kadın, %57'si erkekti. Pandemi öncesi dönemde yatırılan hastaların %42.4'ü kadın ve %57.6'sı erkeklerden oluşuyordu. Pandemi döneminde yatırılan hastaların %43.5'i kadın ve %56.5'i erkeklerden oluşuyordu. Her iki dönemde yatırılan hastaların dağılımında cinsiyet açısından fark yoktu (p: 0.707).

Hastaların yaş dağılımını incelediğimizde tüm hastaların yaş dağılımı ortalaması 60.7 ± 18.4 'tü. Pandemi öncesi dönem yatırılan hastaların yaş dağılımı ortalaması 61.5 ± 18.9 , pandemi döneminde yatırılan hastaların yaş dağılımı ortalaması 59.9 ± 17.9 'du. Her iki dönemde yatırılan hastaların yaş dağılımı açısından aralarında fark yoktu (p: 0.113).

Hastaların yatış sürelerine baktığımızda tüm hastaların ortalama yatış süresi 6.1 ± 5.2 gündü. Bu süre pandemi öncesi dönemde yatırılan hastalarda 6.4 ± 5.5 gün ve pandemi döneminde yatırılan hastalarda 5.7 ± 4.9 gündü. Yatış süresi açısından, pandemi döneminde hastaların pandemi öncesi döneme göre anlamlı olarak kısa süre yatırıldığı görüldü (p: 0.028).

Tüm hastaların %76'sının acil poliklinikten, %24'ünün ayaktan hasta polikliniğinden yatırıldığı görüldü. Bu oranlar pandemi öncesi dönemde

sırasıyla %74.6 ve %23.4 iken, pandemi döneminde %78 ve %22 idi. Her iki dönemde yatırılan hastaların yatırıldıkları servisler açısından aralarında fark yoktu (p: 0.210). Hastaların demografik veri dağılımı, yatış süresi, yatırıldıkları servisler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tüm hastaların tanı dağılımına baktığımızda, pandemi dönemi öncesi hastaların 31 farklı tanı ile, pandemi döneminde yatırılan hastaların ise 30 farklı tanı ile yatırılmış olduklarını gördük. Pandemi döneminde dekompanze siroz-portal ven trombozu tanısı ile yatan hasta yoktu. Diğer 30 tanı her iki dönemde de vardı.

Hastalar her iki dönemde de en çok üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamasıyla yatırılmışlardı. Pandemi öncesi dönemde 134 (%20.3) ve pandemi döneminde de 129 (%18.8) hasta üst GİS kanama nedeniyle servise yatırılmıştı. Her iki dönem arasında bu tanı açısından anlamlı fark yoktu (p: 0.488). İkinci en sık yatırılma tanısı her iki dönem için de koledokolitiazisti. Pandemi öncesi dönem ve pandemi döneminde sırasıyla 108 (%16.36) ve 146 (%21.3) hasta koledokolitiazis tanısıyla servise yatırılmıştı. Pandemi döneminde istatistiksel olarak anlamlı şekilde koledokolitiazis tanısıyla yatırılan hasta sayısında artış vardı (p: 0.021). Üçüncü en çok yatırılma tanısı olan biliyer pankreatit açısından ise her iki dönem arasında yatırılan hasta sayısı açısından anlamlı fark yoktu (p: 0.177)

Tablo 1 Tüm hastaların, pandemi öncesi dönem ve pandemi dönemi yatırılan hastaların demografik verileri, yatış süreleri ve yatırıldıkları servisler

	Yaş (yıl), Ortalama \pm Standart Sapma	Cinsiyet		Yatırıldığı Servis		Yatış Süresi (gün), Ortalama \pm Standart Sapma	Toplam, n, (%)
		Kadın, n, (%)	Erkek, n, (%)	Acil Poliklinik, n, (%)	Ayaktan Hasta Polikliniği, n, (%)		
Pandemi öncesi dönem	61.5 ± 18.9	274 (42.4)	372 (57.6)	482 (74.6)	164 (23.4)	6.4 ± 5.5	646 (100)
Pandemi dönemi	59.9 ± 17.9	294 (43.5)	381 (56.5)	526 (78)	149 (22)	5.7 ± 4.9	675 (100)
Tüm hastalar	60.7 ± 18.4	568 (43)	753 (57)	1008 (76)	313 (24)	6.1 ± 5.2	1321 (100)
P değeri	0.113	0.707		0.210		0.028	

Koledokolitiazis, asit gelişimi şeklinde dekompanze siroz, viral hepatit, primer sklerozan kolanjit ve portal ven trombozu gelişerek dekompanze

siroz hasta sayılarında her iki dönem yatırılma sayıları açısından istatistiki olarak anlamlı fark vardı. Koledokolitiazis hasta sayısında, asit geli-

Tablo 2 Pandemi öncesi dönem ve pandemi dönemi Gastroenteroloji servisine yatırılan hastaların tanı dağılımı

Yatış Tanıları	Tüm Hastalar n, (%)	Pandemi Öncesi n, (%)	Pandemi Sonrası n, (%)	P değeri
Üst gastrointestinal sistem kanaması	263 (19.54)	134 (20.3)	129 (18.80)	0.488
Koledokolitiazis	254 (18.87)	108 (16.36)	146 (21.3)	0.021
Biliyer pankreatit	77 (5.72)	32 (4.85)	45 (6.56)	0.177
Dekompanze siroz-Asit	69 (5.12)	24 (3.63)	45 (6.56)	0.015
Kolanjit	47 (3.49)	26 (3.90)	21 (3.06)	0.380
Kolesistit-Kolelitiazis	32 (2.37)	14 (2.12)	18 (2.62)	0.545
Nonbiliyer pankreatit	67 (4.98)	36 (5.45)	31 (4.51)	0.430
Safra kesesi ve safra yolları kanserleri	55 (4.08)	26 (3.93)	29 (4.22)	0.790
Alt gastrointestinal sistem kanaması	46 (3.42)	28 (4.24)	18 (2.61)	0.102
Pankreas kanseri	42 (3.12)	22 (3.33)	20 (2.91)	0.659
Karaciğer metastazı ve diğer metastazlar	39 (2.90)	19 (2.88)	20 (2.91)	0.968
Anemi etiyojisi	36 (2.67)	19 (2.88)	17 (2.48)	0.649
Dekompanze siroz-Varis kanaması	30 (2.22)	17 (2.57)	13 (1.89)	0.398
Crohn hastalığı	34 (2.52)	14 (2.12)	20 (2.91)	0.353
Ülseratif kolit	28 (2.08)	15 (2.27)	13 (1.89)	0.627
Viral hepatit	25 (1.86)	20 (3.03)	5 (0.73)	0.002
PEG-PEG değişimi	24 (1.78)	8 (1.21)	16 (2.33)	0.121
Toksik hepatit	21 (1.56)	11 (1.66)	10 (1.46)	0.757
Gastroenterit	19 (1.41)	10 (1.51)	9 (1.31)	0.752
Dekompanze siroz-Hepatik ensefalopati	19 (1.41)	13 (1.96)	6 (0.87)	0.089
Disfaji	17 (1.26)	11 (1.66)	6 (0.87)	0.193
Otoimmün hepatit	10 (0.74)	6 (0.91)	4 (0.58)	0.486
Mide kanseri	10 (0.74)	1 (0.15)	9 (1.31)	0.013
Dekompanze siroz-Hepatorenal sendrom	10 (0.74)	7 (1.06)	3 (0.43)	0.183
Kolon kanseri	9 (0.66)	5 (0.75)	4 (0.58)	0.695
Primer sklerozan kolanjit	9 (0.66)	1 (0.15)	8 (1.16)	0.022
Koroziv madde alımı	8 (0.59)	4 (0.61)	4 (0.58)	0.956
Dekompanze siroz-Spontan bakteriyel peritonit	7 (0.52)	6 (0.90)	1 (0.15)	0.052
İskemik hepatit	5 (0.37)	3 (0.45)	2 (0.29)	0.623
Dekompanze siroz-Portal ven trombozu	5 (0.37)	5 (0.75)	0 (0)	0.022
Dekompanze siroz-Hepatosellüler kanser	4 (0.29)	1 (0.15)	3 (0.44)	0.336
Toplam, n, (%)	1321 (100)	646 (100)	675 (100)	

PEG: Perkütan endoskopik gastrotomi.

şimi şeklinde dekompanze siroz hasta sayısında, primer sklerozan kolanjit ve mide kanseri hasta sayısında pandemi döneminde artma olduğu görüldü. P değerleri sırasıyla 0.021, 0.015, 0.022 ve 0.013 olarak saptandı. Viral hepatit ve portal ven trombozu gelişerek dekompanze olan siroz hasta sayısında ise azalma vardı. P değerleri sırasıyla 0.002 ve 0.022 olarak bulundu. Hastaların yatırılma tanıları Tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

COVID-19 pandemisi hem ülkemizde hem de diğer ülkelerde normal sağlık hizmetleri ve COVID-19 pandemisiyle mücadelenin aynı anda aksatılmadan yürütülmesini zorunlu kıldı. Bu nedenle ülkeler sağlık hizmeti sunum politikalarında değişiklikler yaptılar. Hastaneye COVID-19 dışı başvuruları azaltmak için acil haller dışında hastaneye başvurulmaması ve evde kal çağrıları yapıldı. Çalışmamızı, bu önlemlerin 3. basamak hastane gastroenteroloji servisine yatışları sayısal olarak etkileyip etkilemediğini, yatışların daha çok hangi servisten (acil/poliklinik) yapıldığı ve tanı dağılımını nasıl etkilediğini görmek amacıyla kurguladık. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu. Pandemi dönemi yatırılan hasta sayısının, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak arttığını gördük. Pandemi döneminde COVID-19 enfeksiyonu bulaşını engellemek amacıyla hastanemizde hastalar her odada 1 kişi olacak şekilde yatırıldılar. Dolayısıyla servislerde yatak sayıları pandemi öncesi döneme göre azdı. Bu nedenle pandemi döneminde servislere COVID-19 dışı hasta yatışlarının azalacağı öngörülebilirdi. Gastroenteroloji servisine yatışların azalmamasının nedenlerinden birincisinin, pandemi dönemi yatış sürelerinin pandemi öncesi döneme göre anlamlı olarak kısa olması (pandemi öncesi dönem 6.4 ± 5.5 gün, pandemi dönemi 5.7 ± 4.9 , p: 0.028) olduğunu düşündük. İkincisi; her iki dönemde de hasta yatışlarının daha çok acil servisten (pandemi

öncesi dönem acil servisten yatış oranı %74.6, pandemi dönemi acil servisten yatış oranı %78, p: 0.210) yapılması olduğunu düşündük.

Hastaların yatış süreleri, pandemi döneminde daha kısaydı (pandemi öncesi dönem 6.4 ± 5.5 gün vs. pandemi dönemi 5.7 ± 4.9 , p: 0.028). Hekimlerin, olası COVID-19 bulaşının olmaması, hastaların kritik sorunlarını çözdükten sonra kritik olmayan sorunlarının tetkik ve tedavilerinin ayakta yapılmasını planlamaları bu sürenin kısaltılmasındaki temel faktör olduğunu düşündük. Ayrıca hastaların da evde kal çağrılarında etkilenerek, bir an önce taburcu olma istekleri de bu sürenin kısaltılmasında etkili olmuştur.

Hastaların yatırıldığı servise bakıldığında her iki dönemde de yatışların daha çok acil servisten olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da pandemi döneminde yüzde olarak acil servisten yatışlar, pandemi öncesi döneme göre fazlaydı (pandemi öncesi dönem %74.6 vs pandemi dönemi %78 p: 0.210). Bu bize Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji servisine yatışların pandemiden bağımsız olarak daha çok acil servis üzerinden yapıldığını gösterdi. Yatırılma tanılarının hepsi de her iki dönem için kritik olan ve tedavileri ertelenemeyecek hastalıklardı. Bu durum, hastaların neden daha çok acil servisten yatırıldıklarını gösteriyor diye düşündük.

Hastaların yatırılma tanı dağılımına baktığımızda, pandemi öncesi dönemde 31 ve pandemi döneminde 30 farklı tanıyla yatırıldıklarını gördük. Sadece portal ven trombozu şeklinde dekompanze olmuş siroz hastası pandemi döneminde yatmamıştı. Her iki dönemde de yatırılan hastaların tanıları; kritik olan, tetkik ve tedavileri ertelenemeyecek hastalıklardı. Koledokolitiazis, asit gelişimi şeklinde dekompanze siroz, viral hepatit, primer sklerozan kolanjit, portal ven trombozu gelişerek dekompanze siroz ve mide kanseri hasta sayılarında her iki dönem arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. Koledokolitiazis hasta sayısında, asit gelişimi şek-

linde dekompanze siroz hasta sayısında, primer sklerozan kolanjit ve mide kanseri hasta sayısında pandemi döneminde artma olduğu görüldü. P değerleri sırasıyla 0.021, 0.015, 0.022 ve 0.013 olarak bulundu. Viral hepatit ve portal ven trombozu gelişerek dekompanze olan siroz hasta sayısında ise azalma vardı. P değerleri sırasıyla 0.002 ve 0.022 idi.

Hastalar her iki dönemde de en çok üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamasıyla yatırılmışlardı. Pandemi öncesi dönemde 134 (%20.3) ve pandemi döneminde de 129 (%18.8) hasta üst GİS kanama nedeniyle servise yatırılmıştı. Her iki dönem arasında bu tanı açısından anlamlı fark yoktu (p: 0.488). İkinci en sık yatırılma tanısı her iki dönem için de koledokolitiazisti. Pandemi öncesi dönem ve pandemi döneminde sırasıyla 108 (%16.36) ve 146 (%21.3) hasta koledokolitiazis tanısıyla servise yatırılmıştı. Pandemi döneminde istatistiksel olarak anlamlı şekilde koledokolitiazis tanısıyla yatırılan hasta sayısında artış vardı (p: 0.021). Üçüncü en çok yatırılma tanısı olan biliyer pankreatit açısından ise her iki dönem arasında yatırılan hasta sayısı açısından anlamlı fark yoktu (p: 0.177).

Literatüre baktığımızda, siroz hastalarının, akut tıbbi yardım gereken durumların COVID-19 döneminde hastaneye başvurularının ve hastane yatışlarının azaldığını göstermektedir (5-7). Bunun sebebi olarak da halkın COVID-19 salgınından, basından duyduklarından kaynaklı korkmaları ve hükümetler tarafından evde kal çağrularına uymaları olduğu gösterilmektedir. Ülkemizde de

halk basından duyduklarına ve hükümetin evde kal çağrularına benzer tepkiler vermiştir. Bizde ise bu çalışmamıza göre en azından 3. basamak gastroenteroloji servisine hasta yatışlarında azalma olmamıştır. Pandemi öncesi ve pandemi dönemi gastroenteroloji servis yatış tanılarının, tedavisi ertelenemeyecek hastalıklar olması, gastroenteroloji servis yatışlarının COVID-19 salgınında neden etkilenmediğini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmamızla pandemi sürecinin 3. basamak gastroenteroloji servisine hasta yatışlarını nasıl etkilediği ile ilgili saptama yapmış olduk. Pandemi dönemi 3. basamak hastane gastroenteroloji servis yatışlarını sayısal olarak etkilememiştir. Hastaların yatırılma süreleri pandemi döneminde pandemi öncesi döneme göre kısalmıştır. Koledokolitiazis, asit gelişimi şeklinde dekompanze siroz, viral hepatit, primer sklerozan kolanjit, portal ven trombozu gelişerek dekompanze siroz ve mide kanseri hasta sayılarında her iki dönem arasında sayısal olarak fark vardı. Pandemi döneminin yatış tanıları üzerine etkisinin olup olmadığına daha geniş hasta popülasyonunu ve zaman periyodunu içeren çalışmalar yapıp karar vermek doğru olur.

Etik Kurul: Çalışmamız için Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 22.12.2020 tarih ve 20/4 sayı ile onay alınmıştır. Çalışmada Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uyulmuştur.

Çıkar Çatışması: Herhangi kurumlarla ya da kişilerle çıkar çatışması yoktur. Finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, Overview. Erişim tarihi: 14.03.2021 <https://covid19.who.int/>
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Bilgilendirme Platformu, Genel Koronavirüs Tablosu, <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>

3. Birkmeyer JD, Barnato A, Birkmeyer N, Bessler R, Skinner J. The impact of the COVID-19 pandemic on hospital admissions in the United States. *Health Aff (Millwood)* 2020;39:2010-7.
4. Santi L, Golinelli D, Tampieri A, et al. Non-COVID-19 patients in times of pandemic: Emergency department visits, hospitalizations and cause-specific mortality in Northern Italy. *PLoS One* 2021;16:e0248995.

5. Mahmud N, Hubbard RA, Kaplan DE, Serper M. Declining cirrhosis hospitalizations in the wake of the COVID-19 pandemic: A national cohort study. *Gastroenterology* 2020;159:1134-6. e3.
6. Siegler JE, Heslin ME, Thau L, Smith A, Jovin TG. Falling stroke rates during COVID-19 pandemic at a comprehensive stroke center. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29(8):104953(1-8).
7. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, et al. The COVID-19 pandemic and the incidence of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2020;383:691-3.



Prevalence of anemia and clinical approach in patients discharged after gastrointestinal bleeding

Gastrointestinal kanamayla taburcu olan hastalarda anemi prevalansı ve klinik yaklaşım

İD Seda BAYRAK DURMAZ¹, İD Göksel BENGİ², İD Hatice KEYVAN¹,
İD Mesut AKARSU², İD Müjde SOYTÜRK², İD Ender ELLİDOKUZ²,
İD Ömer TOPALAK², İD Hale AKPINAR²

Departments of ¹Internal Medicine and ²Gastroenterology, Dokuz Eylül University School of Medicine, İzmir, Turkey

ABSTRACT • Background and Aims: Acute gastrointestinal system hemorrhages are frequent, and anemia is frequently seen in patients with acute gastrointestinal system bleeding after hospital discharge. Studies intended for patient follow-ups after discharge and anemia treatment are limited, and this topic has no guidelines. This study aimed to evaluate anemia prevalence and clinical approach in patients with acute gastrointestinal system bleeding after hospital discharge and during 3 months of follow-up. **Materials and Method:** This study retrospectively evaluated 197 patients with acute gastrointestinal system bleeding who were treated at our hospital between January 2017 and May 2018. Upon discharge, anemia was accepted as hemoglobin levels of < 13 g/dL in men and 12 g/dL in women according to the World Health Organization criteria. **Results:** Of these patients, 129 underwent upper gastrointestinal endoscopy; 3 enteroscopy; 45 lower gastrointestinal endoscopy; 8 upper and lower gastrointestinal endoscopy; 2 upper, middle, and lower gastrointestinal endoscopies; and 10 did not undergo endoscopy. Additionally, 69 patients underwent therapeutic endoscopic treatments. The mean hospitalization duration was 10 ± 13.84 days, and 67% of patients had erythrocyte transfusion with a mean value of 3.5 ± 5.89 units during hospitalization. The mean hemoglobin rate was 9.85 ± 1.67 g/dL upon hospital discharge. Of the patients, 92.4% (female: 91.1%, male: 93.2%; upper gastrointestinal bleeding: 93.9%, middle gastrointestinal bleeding: 100%, lower gastrointestinal bleeding: 86.8%) had anemia upon hospital discharge and 9.7% underwent iron deficiency treatment. Of all 197 patients, 33% were evaluated 3 months after discharge from the hospital and 80% of these patients have ongoing anemia. **Conclusions:** Anemia frequency is high when patients with acute gastrointestinal system bleeding are discharged. Most patients are discharged without receiving a prescription for anemia. In the follow-up, control applications are inadequate and anemia persists in patients. A wider range of patient studies on the treatment application and adherence, as well as guidelines from the consensus body on this issue, is necessary.

Key Words: Acute gastrointestinal bleeding, discharge, anemia, anemia treatment

ÖZET • Giriş ve Amaç: Akut gastrointestinal sistem kanamaları siktir. Bu hastaların taburculukları sırasında anemi sıklıkla gözlenmektedir. Bu hastaların hem taburculuk sonrası izlemi hem de anemi tedavilerine yönelik çalışmalar kısıtlıdır ve bu konu ile ilgili kılavuzlar bulunmamaktadır. Bu çalışmada akut gastrointestinal sistem kanaması geçiren hastalarda taburcu olurken ve takip eden 3 aylık süreçte anemi prevalansı ve anemiye yaklaşım değerlendirilmiştir. **Gereç ve Yöntem:** Hastanemize Ocak 2017 - Mayıs 2018 tarihleri arasında akut gastrointestinal sistem kanamasıyla yatan 197 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Taburculuk sırasında anemi, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre, hemoglobin değerinin erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda ise 12 g/dL'nin altında olması olarak kabul edilmiştir. **Bulgular:** Akut gastrointestinal sistem kanama nedeniyle hastaneye yatan hastaların 129'una üst gastrointestinal sistem endoskopi, 3'üne enteroskopi, 45'ine alt gastrointestinal sistem endoskopi, 8'ine üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopi, 2'sine üst, orta ve alt gastrointestinal sistem endoskopi uygulanmış, 10 hastaya işlem uygulanamamıştır. Hastaların 69'una endoskopik terapötik girişim yapılmıştır. Hastaların hastanede kalış süresi; 10 ± 13.84 gün iken, yatış sırasında hastaların %67'sine, ortalama 3.5 ± 5.89 ünite eritrosit süspansiyonu transfüze edilmiştir. Hastaların taburculuk sırasındaki ortalama hemoglobin değeri 9.85 ± 1.67 g/dL'dir. Hastaların %92.4'ünde (kadın %91.1, erkek %93.2, üst gastrointestinal sistem kanama %93.9, orta gastrointestinal sistem kanama %100, alt gastrointestinal sistem kanama %86.8) taburculuk sırasında anemi saptanmıştır. Anemi saptanan hastaların %9.7'sine taburculuk sırasında demir tedavisi reçete edilmiştir. 197 hastanın %33 kadarı taburculuk sonrası ilk üç ay içerisinde tekrar değerlendirilmiş ve bunların da %80'inde halen aneminin devam ettiği saptanmıştır. **Sonuç:** Akut gastrointestinal sistem kanamalı hastalar taburcu edilirken anemi oranı yüksektir. Çoğu hasta anemiye yönelik bir reçete almadan taburcu olmaktadır. İzlemede kontrol başvuruları yetersiz olup, hastalarda anemi devam etmektedir. Bu konuda uygulanacak tedavi ve takibin nasıl olması gerektiğiyle ilgili daha geniş sayılı hasta çalışmalarına ve bu konuda görüş birliğinin sağlandığı kılavuzlara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut gastrointestinal kanama, taburcu, anemi, anemi tedavisi

INTRODUCTION

Acute gastrointestinal (AGI) bleedings are frequent in gastroenterology emergency practice. AGI bleedings are divided into 3 groups regarding bleeding site; bleedings in the GIS tract until ampulla Vateri are upper, those between ampulla Vateri and ileocecal valve are middle and those in the distal of ileocecal valve are lower AGI bleedings. Guidelines are available regarding endoscopic approach to AGI bleedings (1-4).

Anemia and particularly iron deficiency anemia are very frequent in patients with AGI bleedings (5). Although available studies on this subject are limited and old, anemia was found in more than two thirds of patients presenting with non-variceal upper GI bleeding, and anemia improved in the patients after approximately a 2-144-month follow up (6-9).

It is important to identify and correct anemia in patients presenting with AGI bleeding, because iron deficiency (ID) and ID anemia (IDA) have negative effects on the patient's quality of life and work environment. They cause frequent hospital admissions, delays in discharge and increased healthcare costs (5). In a recent local, retrospective study, anemia was noted during hospital discharge in more than 80% of patients presenting with upper AGI bleeding and only 16% of these patients received oral iron supplements (10). In recent randomized controlled studies, significant improvements were noted in hemoglobin levels in patients treated with intravenous (IV) iron therapy compared with placebo among patients presenting with GI bleeding and found to have anemia (11).

Follow up studies of patients with AGI bleeding are limited and there are not sufficient studies about rates of anemia, status of iron reserves and information regarding presence or absence of sufficient iron therapy in patients presenting and discharged with AGI bleeding mainly in our country.

In this study, it was aimed to evaluate anemia prevalence, approach to anemia and factors affecting changes in approach, if present, during discharge from hospital and the following 3 months in patients who had upper, middle and lower AGI bleeding.

MATERIALS and METHODS

Hundred and ninety seven patients admitted to our Hospital which is a tertiary center in İzmir province of Turkey between January 2017 and May 2018 with the diagnosis of AGI bleeding were retrospectively evaluated. Primary GI bleeding was not required as the cause of hospitalization and patients with GIS bleeding who were admitted for other causes were also included in the study. This is a retrospective study and both data during hospital stay and in the three months following discharge of patients presenting to the hospital between these dates were evaluated. Patients under 18 years and with incomplete access to medical data were not included in the study. In addition, consent was obtained for this study from the ethics committee for non-invasive clinical trials of Dokuz Eylül Medical Faculty (date of consent: 13.07.2017 number: 2017/18-16). Patient data were kept confidential and the study was conducted in accordance with Helsinki declaration.

Patient related data were obtained from the hospital electronic medical records system (Probel; version 1.0; İzmir, Turkey) by entering GI bleeding related ICD diagnostic codes (ICD R58, ICD K92.0, ICD K92.1, ICD K92.2). Patient age, gender, bleeding symptoms at presentation, medications used and particularly anticoagulant drugs, related diseases, presence of prior GI bleeding, examination findings at presentation, hemogram and biochemical values, service admitted to because of bleeding, time interval between presentation and endoscopy, endoscopic findings and type of endoscopic treatment if applied, additional radiologic investiga-

tions if present, medical therapies applied for GI bleeding, blood transfusions, most recent diagnosis of GI bleeding, mortality or discharge, duration of hospital stay, final hemoglobin (Hb) and hematocrit (Htc) values at discharge, anemia treatment recommended at discharge and control Hb and Htc values within 3 months after discharge were evaluated.

According to World Health Organization's (WHO) criteria, anemia during hospital admission and at discharge has been accepted as a hemoglobin (Hb) level under 13 g/dL in men and under 12 g/dL in women (12).

The primary endpoint of this study is to establish rates of anemia induced by blood loss from GI bleeding in patients presenting or followed with the diagnosis of GIS bleeding. The secondary endpoint is to establish whether patients found to have anemia received treatment for anemia at the hospital or at discharge.

Descriptive statistics were used for interpreting the data in our study. Data were analyzed using Statistical package for the Social Sciences (SPSS) (version 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) package program. Numerical variables were summarized with percentage distribution and quantitative variables with mean and standard deviation. Mc Nemar test was used for dependent group analysis of the numerical variables. Compatibility was analyzed with Kappa. Repeated Measures Variance Analysis was used for dependent group analysis of quantitative variables. Significance level was $p < 0.05$.

RESULTS

Data of 197 patients admitted to our Hospital between January 2017 and May 2018 with the diagnosis of AGI bleeding were retrospectively analyzed. When demographic data of 197 patients followed because of AGI bleeding were analyzed,

118 were male and 79 were female. Mean age of the 197 included patients was 68. When bleeding sites of the patients followed with AGI bleeding were classified, 132 patients had upper GI bleeding, 57 had middle-lower GI bleeding and bleeding site could not be established in 8 patients because endoscopy could not be carried out due to of vital instability.

It was detected that chronic liver disease was present in 12.1% (n: 24) of the patients. It was observed that acute renal insufficiency developed in 46 (23.4%) of the patients after GI bleeding. It was detected that 53 patients (26.9%) had prior GI bleeding history.

The mean Hb level of 197 patients at the time of presentation is 9.3 g/dL. When the patients who were exitus (n: 28), transferred to external medical center intensive care unit (n: 3) and who refused the treatment were subtracted from 197 patients, the mean Hb level of the remaining 161 patients at the moment of discharge was found 10.1 g/dL. Anemia according to WHO criteria during discharge was detected in 147 patients (91.3%). It was seen that anemia treatment was given to only 15 (10.2%) of the 147 patients in whom anemia was detected. Within the 3 months following discharge, only 65 (40.4%) of the 161 patients who had presented with A-GIS bleeding and were followed-up came for the control follow-up visit, the mean Hb level of these patients were found 10.7 g/dL and it was seen that anemia continued in 80% of the patients at present.

Demographic data, AGI bleeding sites, Hb levels and anemia status of 197 patients with AGI bleeding are summarized in Table 1.

Hundred and thirty-one patients underwent upper GI endoscopy, 3 enteroscopy, 45 lower GI endoscopy, 8 upper and lower GI endoscopy, 2 upper, middle and lower GI endoscopy, and 8 patients could not undergo any procedures because of vi-

Table 1 Demographic data, AGI bleeding sites, Hb levels and anemia status of the patients

Males, n (%)	118 (60.0)
Age at presentation (years), median (min-max)	68 (19 - 97)
AGI bleeding site, n (%)	
Upper AGI bleeding	132 (67.0)
Lower-middle AGI bleeding	57 (28.9)
Unidentified bleeding site	8 (4.1)
Hb level (presentation), g/dL, mean, (min-max)	9.3 (2.4 - 15.6)
Hb level (discharge), g/dL, median, (min-max)	10.1 (6.2 - 14.7)
Presence of anemia (discharge), n (%)	147 (91.3)
Patients receiving treatment for anemia (discharge), n (%)	15 (10.2)
Control patients in 3 months following discharge, n (%)	65 (40.4)
Hb level in 3 months after discharge, g/dL, mean, (min-max)	10.7 (7.7 - 14.5)
Presence of anemia in 3 months after discharge, n (%)	52 (80.0)

AGI: Acute gastrointestinal, Hb: Hemoglobin.

tal instability. The three most frequent causes of upper AGI bleeding were duodenal ulcer, gastric ulcer and esophageal variceal bleeding, respectively, and causes of upper AGI bleeding are summarized in Table 2 in order of frequency. The three most frequent causes of lower-middle AGI bleeding were hemorrhoids, diverticulae and angiodysplasias, respectively, and causes of lower-middle AGI bleeding are summarized in Table 3 in order of frequency.

Sixty nine patients underwent an endoscopic therapeutic intervention (47.8% sclerotherapy, 15.9% argon plasma coagulation, 5.8% clip application, 5.8% band ligation, 24.6% mixed procedure). Mean hospital stay was 10 ± 14 days, and 67% of patients underwent transfusion with 3.5 ± 5.89 units of erythrocyte suspension during hospital stay. Of 197 patients followed with AGI bleeding, 28 died and 3 of 169 patients were referred to the intensive care unit of another hospital, 5 refused therapy, and 161 were discharged after their post-hospitalization therapies were completed. Mean Hb levels of patients after follow up of AGI bleeding was 10.1 g/dL.

Table 2 Causes of upper AGI bleeding

Duodenal ulcer	39 (19.8)
Gastric ulcer	32 (16.2)
Esophageal variceal bleeding	13 (6.6)
Hemorrhagic erosive gastropathy	12 (6.1)
Gastric variceal bleeding	7 (3.6)
Esophageal ulcer	5 (2.5)
Mass lesion / cancer in stomach	5 (2.5)
Dieulafoy lesion	5 (2.5)
Pangastritis	2 (1.0)
Mallory-Weiss	2 (1.0)

Table 3 Causes of lower-middle AGI bleeding

Hemorrhoid	15 (7.6)
Diverticulae	12 (6.1)
Angiodysplasia	11 (5.6)
Malignant mass invasion	9 (4.5)
Intestinal ulcer	7 (3.5)
Ischemic colitis	5 (2.5)
Polyps	4 (2.0)

147 patients (91.3%) (F 91.1%, M 91.4%, upper GI bleeding 92.8%, middle GI bleeding 100%, lower GI bleeding 87.2%) had anemia during discharge. When frequency of anemia was viewed in terms of gender, the frequency of anemia having been found as 85/93 (91.3%) in male patients and 62/68 (91.1%) in female patients, meaningful relationship was not found between prevalence of anemia and gender ($p > 0.05$). Having been found as 103/111 (92.8%) in the patient group with upper AGI bleeding and as 44/50 (88%) in the patient group with lower-middle AGI bleeding, meaningful relationship was not found in respect of frequency of anemia prevalence according to bleeding site ($p > 0.05$).

It has been seen that there is a meaningful relationship between high blood urea nitrogen (BUN) at presentation and elongated hospitalization with frequency of anemia prevalence ($p < 0.05$).

It has been seen that there is a meaningful relationship between incidence of anemia and comorbid disease in the patients followed with GI bleeding ($p < 0.05$) (Table 4). As this situation may be secondary to pre-existing chronic disease anemia, it suggests multiple drug use causing complicated lesions that will create bleeding susceptibility in GIS and chronic disease anemia and iron deficiency anemia could be overlapping. Reviewing the

anemia parameters in the patients will be helpful for us to reveal this situation more clearly.

Fifteen patients noted to have anemia (10.2%) were prescribed oral ($n = 12$, 7.8%) and parenteral ($n = 3$, 1.9%) iron therapy during discharge. A mean increase of 2.96 gr/dL was observed in Hb levels of the patients given oral treatment in a three-month period. Only 1 patient of the 3 patients given IV treatment came to control visit and it was seen that there was 1 gr/dL increase in Hb level.

65 of 161 patients (40.3%) were re-evaluated in the first three months following discharge and anemia persisted in 80% of these. Of 15 patients receiving treatment for anemia, 11 came to control visits in the first 3 months after discharge and anemia was noted to resolve in 4 (36.3%) patients. Again, 54 of 132 patients not receiving treatment for anemia following discharge came to control visits in the first 3 months after discharge and anemia was noted to resolve in 9 (16.6%) patients. None of the patients followed after discharge required blood transfusion.

DISCUSSION

In our retrospective study, anemia was noted in approximately 92% of patients presenting with AGI bleeding at discharge and treatment for ane-

Table 4 Relationship between comorbid disease and anemia

Comorbid disease		Anemia		Total
		Absent	Present	
Absent	Count	7	35	42
	% within-comorbid disease	16.7%	83.3%	100.0%
	% within anemia	46.7%	19.2%	21.3%
Present	Count	8	147	155
	% within comorbid disease	5.2%	94.8%	100.0%
	% within anemia	53.3%	80.8%	78.7%
Total	Count	15	182	197
	% within comorbid disease	7.6%	92.4%	100.0%
	% within anemia	100.0%	100.0%	100.0%

mia was planned at discharge in only 10.2% of discharged patients and the large remaining patient group did not receive any treatment for anemia. It was also previously shown in the study of Bager et al. that 84% of patients presenting to the hospital with non-variceal upper AGI bleeding and discharged from intensive care unit in Denmark also had anemia during discharge and only 16% of patients received iron therapy (10). Because there are no guidelines about iron therapy that the patients followed with the diagnosis of AGI bleeding and with anemia will receive following discharge, the rate of patients receiving iron therapy is rather low though the approach of clinicians is variable. Therefore, guidelines are needed on this subject and long term studies should be carried out about the course of anemia with long term iron therapy in these patients.

Similarly, anemia was noted in 91.3% of our patients and only 15 patients received iron therapy and further investigations were not carried out regarding anemia. This shows that clinicians do not need further investigations associating GI bleeding with IDA. But this will lead to failure to treat other causes of anemia in case of overlap of IDA with conditions like chronic disease anemia or B12 / folic acid deficiency. Another point is that if the patient does not have severe anemia, the clinician may not take anemia seriously and plan further investigation regarding anemia. It is important to investigate iron deficiency in patients with AGI bleeding, because it has been shown in the literature that in these patients a mean increase of 2 g/dL in Hb levels has been observed with iron therapy in a 4-week period following discharge (11). In our study also, a mean increase of 2.96 g/dL has been observed in Hb levels of the patients given oral treatment in a three-month period. Only 1 patient of the 3 patients given IV treatment came to control visits and it was seen that there was 1 gr/dL increase in Hb level.

In our study, a significant difference was not found between the rates of anemia in patients receiving (63.6%) and not receiving (83.3%) iron therapy after a 3-month follow up ($p > 0.05$). However, mean hemoglobin level of patients receiving iron therapy when anemia was noted at discharge was found to be higher than that of patients not receiving therapy and this difference was statistically significant ($p < 0.05$). In conclusion, iron therapy was shown to increase Hb levels and there may be many reasons for the lack of a significant difference between anemia rates of groups receiving and not receiving iron therapy. A follow up period shorter than 6 months being insufficient for filling iron depots is an important factor. Continuation of chronic low blood loss due to the persistence of the gastrointestinal lesion in the patient was also considered.

In addition, another factor for the failure of anemia to improve may be the low compliance of patients particularly to oral iron therapy. Selection of the type of iron therapy should depend on the clinical condition of the patient (primary GIS disorder, pathophysiology, inflammation, presence of co-morbidities and malabsorption). Timely and regular iron therapy will also reduce the need for blood transfusions of the patients. In the case of persistence of anemia, it should also be considered that the lesion causing GIS bleeding has not fully healed during follow up and still causes blood loss.

Only approximately 1/3 of our patients followed and discharged with the diagnosis of AGI bleeding came to control visits. Being uninformed about the condition of the patients who are lost to follow up is a major healthcare problem. In addition, anemia status of the patients before AGI bleeding is not fully known because this is a retrospective study. It cannot be predicted how this can affect mean Hb levels of the patients at discharge. Nevertheless, long term anemia status of the patients could not be evaluated because we evaluated 3-month follow up data of the patients after discharge.

In conclusion, anemia is seen at a very high rate like 92% at discharge in the patients presenting with AGI bleeding in our retrospective study and most patients are discharged without receiving a prescription for the treatment of anemia. Control presentation during follow up is inadequate and anemia persists in 80% of patients coming to follow up visits. Studies with larger number of patients about the

treatment and follow up to be conducted and guidelines providing consensus on this subject are needed.

Financial Disclosures: None.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Dokuz Eylül University Ethics Committee on July 2017, number: 2017/18-16.

Conflicts of interest: None.

REFERENCES

- Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, et al; Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012;75:1132-8.
- ASGE Standards of Practice Committee; Gurudu SR, Bruining DH, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in the management of suspected small-bowel bleeding. *Gastrointest Endosc* 2017;85:22-31.
- ASGE Standards of Practice Committee; Pasha SF, Shergill A, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2014;79:875-85.
- Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:a1-46.
- Akpınar H, Çetiner M, Keshav S, Örmeci N, Törüner M. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease and gastrointestinal bleeding: iron deficiency anemia working group consensus report. *Turk J Gastroenterol* 2017;28:81-7.
- Gordon S, Bensen S, Smith R. Long-term follow-up of older patients with iron deficiency anemia after a negative GI evaluation. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91:885-9.
- Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 1993; 329:1691-5.
- Sahay R, Scott BB. Iron deficiency anaemia- how far to investigate? *Gut* 1993; 34:1427-8.
- Schilling D, Grieger G, Weidmann E, et al. Long-term follow-up of patients with iron deficiency anemia after a close endoscopic examination of the upper and lower gastrointestinal tract. *Z Gastroenterol* 2000;38:827-31.
- Bager P, Dahlerup JF. Lack of follow-up of anaemia after discharge from an upper gastrointestinal bleeding centre. *Dan Med J* 2013;60:A4583.
- Bager P, Dahlerup JF. Randomised clinical trial: oral vs. intravenous iron after upper gastrointestinal haemorrhage—a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:176-87.
- WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: World Health Organization, 1998.



İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında hastalığa özgü aktivite indeksinin depresyon ve inflamatuvar belirteçler ile ilişkisi

Relationship of disease-specific activity with depression and inflammatory markers in inflammatory bowel diseases

İD Büşra YÜKSEL¹, İD Sinem BAYRAM¹, İD Mehmet CİNDORUK², İD Harun KÜÇÜK²

Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ¹Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET • Giriş ve Amaç: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları; genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel faktörler ve konakçının bağışıklık sisteminin uygunsuz etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülen kronik, tekrarlayıcı özellikte bir hastalık grubudur. Süreğen hastalık varlığı sıklıkla yüksek depresyon ve anksiyete ile ilişkilidir. Bu durum da daha fazla hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı olguların hastalık aktivitesini belirlemek ve hastalık aktivitesi ile depresyon varlığı ve inflamatuvar belirteçler ile ilişkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı ile takip edilen 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edildi. Crohn hastaları için Crohn Hastalık Aktivite İndeksi ve ülseratif kolit hastaları için Truelove-Witts Klinik Aktivite İndeksi ile hastalık aktivitesi belirlendi. Depresyon varlığının değerlendirilmesi için Beck Depresyon Ölçeği kullanıldı. Her iki grup da belirlenen hastalık aktivite gruplarına göre depresyon varlığı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya 31 (%33.3) Crohn hastalığı ve 63 (%66.7) ülseratif kolit tanılı olmak üzere 94 yetişkin inflamatuvar bağırsak hastası dahil edildi. Depresyon varlığı olan Crohn hastalığı olgularının tamamının orta şiddette hastalığı ve ülseratif kolit olgularının çoğunluğunun orta ve ağır şiddette hastalığı olduğu saptandı ($p = 0.000$). Ülseratif kolit hastalarının hastalık aktivite gruplarına göre C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.05$). Ancak Crohn hastalarının hastalık aktivite gruplarına göre sadece hemoglobin değerinde anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). **Sonuç:** İnflamatuvar bağırsak hastalarında hastalık aktivitesinin artması ile depresyon varlığının bulunduğu ve inflamatuvar belirteçler ile ilişkisinin olduğu belirlenmiştir. Bu yüzden inflamatuvar bağırsak hastaları özellikle ilk tanı anında, aktif hastalık dönemlerinde ve rutin kontrollerde, anksiyete ve depresif bozukluklar açısından rutin olarak taranmalıdır. Ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalığı aktivitesi ile depresyon arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşması açısından yeterli bilgiye sahip olmak için daha geniş popülasyonu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, depresyon, inflamatuvar belirteçler

ABSTRACT • Background and Aims: Inflammatory bowel diseases are a group of chronic, relapsing diseases that occur in genetically predisposed individuals with the inappropriate interaction of environmental factors and the host's immune system. The presence of chronic illness is often associated with high depression and anxiety. Here, it is associated with higher disease activity. This study determines the disease activity of cases and investigates the relationship between disease activity and presence of depression and inflammatory markers. **Materials and Methods:** Patients over 18 years who were diagnosed with an inflammatory bowel diseases were included in the study. The disease activity was determined by the Crohn's Disease Activity Index for patients with Crohn's disease and by the Truelove-Witts Clinical Activity Index for patients with ulcerative colitis. The Beck Depression Inventory was used to evaluate the presence of depression. Depression and inflammatory markers were compared according to the disease activity determined in both groups. **Results:** A total of 94 adult patients with inflammatory bowel diseases, 31 (33.3%) with Crohn's Disease, and 63 (66.7%) with ulcerative colitis, were included in the study. All Crohn's disease cases with depression had moderate disease, and most ulcerative colitis cases had moderate-to-severe disease ($p = 0.000$). According to the disease activity groups, a significant correlation existed between C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, hemoglobin, and hematocrit values in patients with ulcerative colitis ($p < 0.05$). However, a significant correlation existed only in hemoglobin values according to the Crohn's disease activity groups ($p < 0.05$). **Conclusions:** Depression is present with increased disease activity in patients with inflammatory bowel diseases and is associated with inflammatory markers. Therefore, patients with inflammatory bowel diseases should be routinely screened for anxiety and depressive disorders, especially at the first diagnosis, during active disease periods, and at routine controls. In addition, prospective studies involving larger populations must produce additional data to clarify the relationship between inflammatory bowel diseases disease activity and depression.

Key Words: Inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, depression, inflammatory markers

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH); Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olarak bilinen, gastrointestinal (Gİ) kanalın, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik ve nükseden inflamatuvar bir hastalıktır (1,2). İBH nedeni büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, son araştırmalar; bireyin genetik duyarlılığının, çevresel faktörlerin, bağırsak mikrobiyal florasının ve immün yanıtlarının hepsinin İBH patogeneğinde yer aldığını göstermiştir (3,4). Sigara, diyet, çeşitli ilaçlar, coğrafi konum, stres ve psikolojik unsurlar dahil olmak üzere çok sayıda çevresel faktör İBH için risk faktörleri olarak kabul edilir (5).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımlamasına göre depresyon; en az iki hafta boyunca günlük aktiviteleri gerçekleştirilmede yetersizlik, sürekli bir üzüntü hali ve ilgi kaybı ile karakterize bir durumdur (6). İBH hastalarında depresyon görülme sıklığının %60 gibi yüksek bir prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir (7). Çift yönlü bağırsak-beyin aksı hipotezinde, bağırsaktan beyne aktif sinyalleme ile beyin işlevlerini değiştirebileceğini ve bazen duygudurum bozukluklarına yol açabileceğini göstermektedir. İlginç bir şekilde, ters etki (beyinden bağırsağa aktif sinyalleme), özellikle depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarda, bağırsaktaki inflamatuvar uyarımı şiddetlendirebilir ve hastanın İBH duyarlılığını artırabilir (8). Yapılan bir çalışmada, anksiyete veya depresyon skoru daha yüksek olan İBH hastalarının klinik olarak yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9).

C-reaktif protein (CRP), inflamatuvar bir belirteç olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve tam kan sayımı, infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların tanısında, hastalık şiddetinin tayininde ve hastalıkların tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan rutin laboratuvar tetkiklerin başında gelmektedir (10). Yapılan prospektif bir çalışmada, aktif hastalığı olan İBH hastaları, inflamasyo-

nu olmayan veya sadece düşük dereceli inflamasyonu olan hastalarla karşılaştırılmış ve ESH, CRP ve hematokrit laboratuvar belirteçlerinin endoskopik aktivite ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (11).

Bu çalışmanın birincil amacı İBH hastalarının hastalık aktivitesini belirlemek ve hastalık aktivitesi ile depresyon varlığı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. İkincil amacı ise İBH hastalarının belirlenen hastalık aktivitesi ile serum inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Gazi Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine Haziran-Ekim 2021 tarihleri arasında başvuran ve araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden 18 yaş üstü toplam 94 yetişkin birey dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, hastalığa özgü hastalık aktivite indeksleri, depresyon varlığını belirlemeye yönelik bir ölçek araştırmacı tarafından yüz yüze yapılan bir anket ile belirlendi. Hastalık aktivitesini belirlemek için; CH hastalarında Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi ve ÜK hastalarında Truelove-Witts Klinik Aktivite İndeksi kullanıldı. Depresyon varlığı ise Beck Depresyon Ölçeği kullanılarak belirlendi. Hisli (1988, 1989) tarafından (12) Türkçeye çevrilmiş ve bu ölçeğin Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarını yapmıştır. Bu çalışmalar sonucunda ise ölçeğin kesme puanı 17 olarak belirlenmiştir. Ayrıca hastaların inflamatuvar belirteç verileri hastane bilgi sistemlerinden elde edildi. İnflamatuvar belirteçler olarak CRP, ESH, hemoglobin (HBG) ve hematokrit (HCT) değerleri incelenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Parametreler 'SPSS 22 for Windows' istatistik programı kullanılarak yapıldı. Kategorik (nominal) değerler yüzde (%) olarak ifade edildi ve ki-kare testi (χ^2) ile karşılaştırıldı. Sürekli sayısal

(kantitatif) değerler ortalama \pm standart sapma (SD) ile ifade edildi. Kantitatif değişkenler 'Student t-testi' ve 'Anova' ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlılık olarak belirlendi.

Etik Kurul

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun KA21/190 nolu ve 28.04.2021 tarihli 'Etik Kurul Onayı' alınarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 31 (%33.3) CH ve 63 (%66.7) ÜK tanımlı olmak üzere 94 yetişkin İBH hastası dahil edildi. Olgulardan CH hastalarının %61.3'ü erkek ve ÜK hastalarının %50.8'i kadın cinsiyete sahipti. Çalışma popülasyonunda CH hastalarının yaş ortalaması 42.0 ± 11.1 yıl ve ÜK hastalarının yaş ortalaması 42.5 ± 15.3 yıl olarak bulundu. CH hastalarının hastalık aktivite gruplarına bakıldığında; %64.5'i hafif şiddet grubunda yer alırken, ÜK hastalarının %74.6'sının hafif şiddet grubunda ve %11.1'inin ağır şiddet grubunda olduğu saptandı. Olguların depresyon varlığı durumu incelendiğinde; CH hastalarının %80.6'sında depresyon yokken ÜK hastaları için bu oranı %80.9 olarak belirlendi.

Tablo 1'de inflamatuvar bağırsak hastalarının demografik ve klinik verileri özetlenmiştir.

Depresyon varlığı bulunan CH hastalarının tamamının (%100.0) orta şiddette hastalık aktivitesine sahip olduğu ve depresyon varlığı bulunmayan CH hastalarının çoğunluğunun ise (%80.0) hafif şiddette hastalık aktivitesine sahip olduğu saptandı ($p = 0.000$). ÜK hastaları incelendiğinde; depresyonda olan ÜK hastalarının %50.0'sinin ağır şiddette hastalık aktivitesine ve %16.7'sinin orta şiddette hastalık aktivitesine sahip ve depresyonda olmayan ÜK hastalarının %84.3'ünün hafif şiddette hastalık aktivitesine, %13.7'sinin de orta şiddette hastalık aktivitesine sahip olduğu belirlendi ($p = 0.000$) (Tablo 2).

CH hastalık aktivite grubuna göre inflamatuvar belirteçler incelendiğinde, sadece HGB değeri, orta şiddette hastalığa sahip olan olgularda hafif şiddet grubundaki olgular ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p = 0.032$). ÜK hastalarının CRP ve ESH değerlerinin hastalık aktivitesi arttıkça anlamlı olarak daha yüksek olduğu (sırasıyla $p = 0.004$ ve $p = 0.000$) ve HGB ve HCT değerlerinin ise hastalık aktivitesi arttıkça anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlendi (sırasıyla $p = 0.012$ v $p = 0.000$) (Tablo 3).

Tablo 1 İnflamatuvar bağırsak hastalarına ait demografik ve klinik veriler

	Crohn Hastalığı (n: 31)		Ülseratif Kolit (n: 63)	
	n	%	n	%
Cinsiyet				
Kadın	12	38.7	32	50.8
Erkek	19	61.3	31	49.2
Yaş ortalaması (yıl)	42.0 \pm 11.1		42.5 \pm 15.3	
Hastalık aktivitesi				
Hafif şiddet	20	64.5	47	74.6
Orta şiddet	11	35.5	9	14.3
Ağır şiddet	0	0.0	7	11.1
Depresyon varlığı				
Depresyon var	6	19.4	12	19.1
Depresyon yok	25	80.6	51	80.9

Tablo 2 Crohn hastaları ve ülseratif kolit hastalarının hastalık aktivitesine göre depresyon varlığının değerlendirilmesi

	Crohn Hastalığı			p Değeri	Ülseratif Kolit			p Değeri
	Hafif Şiddet n (%)	Orta Şiddet n (%)			Hafif Şiddet n (%)	Orta Şiddet n (%)	Ağır Şiddet n (%)	
Depresyon Varlığı	Var	0 (0.0)	6 (100.0)	0.000	4 (33.3)	2 (16.7)	6 (50.0)	0.000
	Yok	20 (80.0)	5 (20.0)		43 (84.3)	7 (13.7)	1 (2.0)	
	Toplam	20 (64.5)	11 (35.5)		47 (74.6)	9 (14.3)	7 (11.1)	

n: Sayı, %: Yüzde

Tablo 3 Crohn hastaları ve ülseratif kolit hastalarının hastalık aktivitesine göre inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi

	Crohn Hastalığı			p Değeri	Ülseratif Kolit			p Değeri
	Hafif Şiddet X̄ (SS)	Orta Şiddet X̄ (SS)			Hafif Şiddet X̄ (SS)	Orta Şiddet X̄ (SS)	Ağır Şiddet X̄ (SS)	
İnflamatuvar Belirteçler	CRP	9.67 (9.64)	17.6 (25.4)	0.336	6.7 (10.8)	13.0 (25.0)	28.2 (26.7)	0.004
	ESH	24.5 (17.3)	42.1 (30.1)	0.095	15.4 (9.7)	25.1 (16.0)	47.8 (21.9)	0.000
Belirteçler	HGB	14.5 (1.8)	12.7 (2.5)	0.032	14.5 (3.8)	13.0 (1.9)	10.3 (1.6)	0.012
	HCT	42.9 (5.2)	38.8 (6.1)	0.058	42.8 (4.9)	40.1 (4.5)	32.3 (4.4)	0.000

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, X: Ortalama, SS: Standart sapma

(CRP: 0-5 mg/L, ESH: 0-15 mm/St, HGB: 12-14.6 g/dL, HCT: 36.6-44%)

TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları olarak sınıflanan ÜK ve CH, bağışıklık tepkilerini etkileyen genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanan gastrointestinal sistemin (GİS) kronik ve nükseden inflamatuvar bir hastalıktır (13,14). Dünyada İBH insidans ve prevalansı bölgesel, etnik yapılar, sosyoekonomik durumlar, yaş ve cinsiyet ile farklılıklar göstermektedir (15). Yakın zamana kadar İBH genellikle Batı dünyasının bir hastalığı olarak kabul edilirken gelişmekte olan ülkelerde (Afrika, Asya ve Güney Amerika'daki ülkeler gibi), son otuz yılda yıllık insidansı %4'ten %15'e artışla daha yaygın hale gelmektedir (16). Ülkemizde ise İBH insidansı ÜK için 2.6/100000 ve CH için 1.4/100 olarak bildirilmiştir (15). Çalışmamızda CH hastalığı prevalansı %33.3 ve ÜK hastalık prevalansı ise %66.6'dır.

Depresyon, endokrin, kardiyovasküler ve bağışıklık sistemlerindeki değişikliklerle ilişkili bir multisistem bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Ancak depresyon ve anksiyetenin altta yatan immüno-inflamatuvar mekanizmaları tam olarak anlayamamıştır. Psikolojik komorbidite ile ilişkili potansiyel immün düzensizlik nedeniyle, İBH'da oluşan immün düzensizliğinin depresyon ve/veya anksiyete gelişimine yol açabileceği gösterilmektedir (17). Ayrıca anksiyete ve depresyon ile İBH nüksü oluşumu arasında bir ilişki gözlenmiştir. Anksiyete ve depresyon, proinflamatuvar sitokinlerin üretimine ve bağırsak geçirgenliğinin değişmesine yol açan enterik, nöronal ve hormonal yollar üzerindeki etkileri yoluyla bağırsak iltihabını şiddetlendirdiği düşünülmektedir (18). İBH hastalarında anksiyete ve depresyon prevalansını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada aktif İBH hastalarında %52.4 oranında daha fazla depresyon

ve anksiyete riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır (19). Avustralya'da İBH hastalarının da mental sağlık bozukluklarını inceledikleri kohort çalışmasında 48 hastanın %9.9'unda majör depresif bozukluk olduğu ve aktif dönemdeki İBH hastalarının hafif şiddette hastalık dönemindeki İBH hastalarından anlamlı olarak daha fazla depresyon ölçek puanına sahip oldukları bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hem CH hastaları hem de ÜK hastaları için depresyon varlığı olan olguların daha yüksek hastalık aktivitesine sahip oldukları belirlendi ($p = 0.000$).

İBH, tek bir spesifik bulguya dayanmadığı ve patognomonik özellikler olmadığı için hastalığın aktivitesinin, şiddetinin ve tedavi sonucunun değerlendirilmesi zor olabilir. Bu yüzden klinik öykü, fizik muayene, serolojik ve fekal biyobelirteçler için testler, kesitsel ve endoskopik görüntüleme ve biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesi gibi tamamlayıcı tanı testlerine dayalı bir kombinasyonu gerektirir (21). Kolay ulaşılabilen hemogram tetkik parametreleri İBH klinik öyküyle birlikte değerlendirilerek hem hastalığın aktivasyonunun saptaması hem de kısa sürede hastaların ileri tetkik ve tedavisinin yapılacağı ikinci basamağa yönlendirilmesini sağlayabilir (22). Remisyondaki hastalar ile hafif ve hafif-orta şiddette CH hastalarının inflamatuvar belirteçlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, artan hastalık aktivitesi ile CRP ve ESH değerlerinin anlamlı ölçüde yükseldiği belirtilmişken; HGB ve HCT değerlerinin ise anlamlı derecede azaldığı belirtilmiştir (23). Ancak bizim çalışmamızın sonuçları literatür sonuçları ile çelişmektedir. Hastalık aktivitesinin artması ile sadece HGB değerinde anlamlı bir düşüş görülmüşken ($p =$

0.032); CRP, ESH ve HCT değerlerinde ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$). Bunun sebebi ise, çalışmaya katılan aktif CH hasta sayısının yetersiz olması ve CH lokalizasyon yerlerinin farklı olabileceğinden kaynaklanıyor olabilir. Başka bir çalışmada ise ÜK hastalarının aktif dönemleri ile remisyon dönemlerindeki CRP ve ESH değerleri karşılaştırıldığında bu parametrelerin hastalığın aktif döneminde remisyon dönemine göre anlamlı derecede yüksek olduğu; hemoglobin ve hematokrit değerleri karşılaştırıldığında ise aktif dönemde anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (24). Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu olarak, ÜK hastaları için hastalık aktivitesi arttıkça CRP ve ESH parametreleri anlamlı derece artarken; HGB ve HCT değerleri ise hastalık aktivitesi arttıkça anlamlı derecede azalmaktadır.

Sonuç olarak, İBH hastalarında hastalık aktivitesinin artması ile depresyon varlığının bulunduğu ve inflamatuvar belirteçler ile ilişkisinin olduğu belirlenmiştir. Bu yüzden İBH hastalarının özellikle ilk tanı anında, aktif hastalık dönemlerinde ve rutin kontrollerde, anksiyete ve depresif bozukluklar açısından rutin olarak taranmalıdır. Böylelikle hastalığın neden olduğu küresel hastalık yükü de azaltılabilir. Ayrıca İBH hastalık aktivitesi ile depresyon arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşması açısından yeterli bilgiye sahip olmak için daha geniş popülasyonu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul: Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun KA21/190 nolu ve 28.04.2021 tarihli 'Etik Kurul Onayı' alınarak gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını kabul ederler.

KAYNAKLAR

1. Opstelten JL, Vries JHM, Wools A, et al. Dietary intake of patients with inflammatory bowel disease: A comparison with individuals from a general population and associations with relapse. *Clin Nutr* 2019;38:1892-8.
2. Yoon JY. Nutritional approach as therapeutic manipulation in inflammatory bowel disease. *Intes Res* 2019;17:463-75.
3. Danase S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2016;12:4807-12.
4. Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;6:417-29.
5. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
6. Tunç AY, Yapıcı G. Bir tıp fakültesindeki öğrencilerin depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinin değerlendirilmesi. *Turk J Public Health* 2019;17:153-68.
7. Kim MC, Jung YS, Song YS, et al. Factors associated with anxiety and depression in Korean patients with inactive inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2016;10:399-405.
8. Zhao E, Yu Q, Ali AI, et al. Effects of standard treatments on depressive/anxiety symptoms in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* Available online 11 June 2020.
9. Cao Q, Huang Y, Jiang M, Dai C. The prevalence and risk factors of psychological disorders, malnutrition and quality of life in IBD patients. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:1458-66.
10. Sandhaus LM, Meyer P. How useful are CBC and reticulocyte reports to clinicians? *Am J Clin Pathol* 2002;118:787-93.
11. Tromm A, Tromm CD, Hüppe D, et al. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting the inflammatory activity of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:774-8.
12. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989;7:3-13.
13. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life* 2019;12:113-22.
14. Yoon JY. Nutritional approach as therapeutic manipulation in inflammatory bowel disease. *Intes Res* 2019;17(4):463-75.
15. Buran T. İnflamatuar bağırsak hastalığında epidemiyoloji, prevalans ve insidans. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji* 2017;10:15-7.
16. Adamina M, Gerasimidis K, Boneh R, et al. Perioperative dietary therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2020;14:431-44.
17. Bernstein CN. Psychological stress and depression: Risk factors for IBD? *Dig Dis* 2016;34:58-63.
18. Vanuytsel T, Wanrooy S, Vanheel H, et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014;63:1293-9.
19. Byrne G, Rosenfeld G, Leung Y, et al. Prevalence of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017;2017:6496727.
20. Tribbick D, Salzberg M, Ftanou M, et al. Prevalence of mental health disorders in inflammatory bowel disease: an Australian outpatient cohort. *Clin Exp Gastroenterol* 2015;8:197-204.
21. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:22.
22. Uzun ES, Şimşek EE, Tüzün S, et al. Relationship of inflammation and hemogram parameters in the activation of inflammatory bowel diseases. *Kafkas J Med Sci* 2018;8:83-7.
23. Song CS, Park DI, Yoon MY, et al. Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:1033-8.
24. Gürler M, Can G, Can H, et al. The relationship between hematological parameters and disease activity in inflammatory bowel disease. *Anatolian Curr Med J* 2020;2:68-74.



Gastrointestinal kanalda inflamatuvar fibroid polip: Tek merkeze ait 10 yıllık deneyimin değerlendirilmesi

Inflammatory fibroid polyp of the gastrointestinal tract: An evaluation of 10 years of experience at a single center

● Funda CANAZ¹, ● Evrim YILMAZ¹, ● Deniz ARIK¹, ● Erkin ÖZTAŞ²,
● Adnan ŞAHİN³

Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹Patoloji Anabilim Dalı, ³Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Eskişehir

²Acıbadem Maslak Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul

ÖZET • Giriş ve Amaç: İnflamatuvar fibroid polip gastrointestinal kanalda nadir gelişen benign bir lezyondur. Çalışmamızda 10 yılda hastanemizde gastrointestinal kanalda bildirilen inflamatuvar fibroid polip olgularının klinik, morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini tartışmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada 22 inflamatuvar fibroid polip olgusu klinik, morfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri ile sunulmuştur. Olguların yaşı, cinsiyeti, inflamatuvar fibroid polip için uygulanan tedavi şekli, tümörün çapı, lokalizasyonu ve morfolojik özellikleri ile immünohistokimyasal boya sonuçları kaydedilmiştir. **Bulgular:** Olguların 19'u (%86.4) kadın, 3'ü (%13.6) erkekti. Olguların yaşları 44 - 74 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 60 ± 6.9 yıldır. Lezyon boyutları 0.7 - 5.5 cm arasında değişmekte olup, ortalama 1.9 cm idi. İnflamatuvar fibroid polip en sık mide (n: 13) lokalizasyonunda idi, bunu ince barsak (n: 8) ve kolon (n: 1) takip etmekteydi. Olguların tümünde tipik morfolojik özellikler olan ince ve kalın duvarlı damarların eşlik ettiği iğsi hücre proliferasyonu ve eozinofil infiltrasyonu izlendi. Vimentin tüm olgularda diffüz pozitif bulundu. 21 olguda CD34, 3 olguda düz kas aktin pozitifliği. 4 olguda östrojen reseptörü fokal boyanma, 1 olguda progesteron reseptörü fokal boyanma gösterdi. Olguların tümünde S100, desmin, CD117, androjen reseptör negatifliği. **Sonuç:** İnflamatuvar fibroid polip submukozada lokalize olup sıklıkla mukozaya ilerleyebilmektedir. Regüler vasküler patern, iğsi hücre proliferasyonu, eozinofilik infiltrasyon tipik morfolojik bulgulardır. Gastrointestinal kanalda iğsi hücreli tümörlerin ayırıcı tanısında inflamatuvar fibroid polip yer almalıdır. Klasik mikroskopik görünümü dışında morfolojik bulgular gözlemlendiğinde ayırıcı tanının zor olabileceği akılda tutulmalı ve tanının immünohistokimyasal belirteçlerle desteklenmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar fibroid polip, gastrointestinal kanal, histopatoloji

ABSTRACT • Background and Aims: Inflammatory fibroid polyp is a rare benign lesion in the gastrointestinal tract. This study aimed to discuss the clinical, morphological, and immunohistochemical features of inflammatory fibroid polyp in the gastrointestinal tract that were reported at our hospital over 10 years. **Materials and Method:** This study presents 22 cases of inflammatory fibroid polyp with their clinical, morphological, and immunohistochemical features. Age, gender, inflammatory fibroid polyp treatment method, tumor diameter, localization, morphological features, and immunohistochemical staining results were recorded. **Results:** Of the cases, 19 (86.4%) were women and 3 (13.6%) were men, with ages 44-74 years (mean age, 60 ± 6.9 years). The lesion sizes were 0.7-5.5 cm (mean size, 1.9 cm). Inflammatory fibroid polyp was most common in the stomach (n: 13), followed by the small intestine (n: 8) and colon (n: 1). Spindle cell proliferation and eosinophil infiltration accompanied by thin- and thick-walled vessels were observed in all cases. Vimentin was diffusely positive in all cases. CD34 was positive in 21 cases, and smooth muscle actin was positive in 3 cases. Estrogen receptor focal staining was performed in four cases and progesterone receptor focal staining in one case. S100, desmin, CD117, and androgen receptor were negative in all cases. **Conclusions:** Inflammatory fibroid polyp is localized in the submucosa, which often extends into the mucosa. Regular vascular pattern, spindle cell proliferation, and eosinophilic infiltration are typical morphological findings. Inflammatory fibroid polyp should be included in the differential diagnosis of spindle cell tumors in the gastrointestinal tract. With morphological findings other than its classical microscopic appearance, differential diagnoses should be acknowledged as difficult and diagnosis should be supported by immunohistochemical markers.

Key Words: Inflammatory fibroid polyp, gastrointestinal tract, histopathology

GİRİŞ

İnflamatuvar fibroid polip (İFP) nadir görülen (%0.1), benign ve soliter bir lezyondur. En sık gastrik antrum ve ileum olmak üzere gastrointestinal kanalda herhangi bir lokalizasyonda görülebilir. Klinik bulgular lokalizasyonuna ve boyutuna göre değişir. Gastrik ve kolonik İFP'lerin çoğu asemptomatiktir ancak akut ya da kronik karın ağrısı, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, diyare, bulantı, kanama ve kilo kaybı görülebilir. İntestinal lokalizasyonda gelişenler intusepsiyona yol açabilir. Kolonik ve gastrik İFP'ler endoskopik olarak çıkarılırken, intestinal İFP'ler özellikle akut abdome yol açtığında cerrahi olarak çıkarılır. Uzun dönem prognozu çok iyidir (1,2). Bu çalışmada amacımız 10 yıllık periyotta hastanemizde gastrointestinal kanalda raporlanan İFP olgularının klinik, morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini tartışmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2010 ve Aralık 2020 tarihleri arasında hastanemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda arşiv taraması sonrası İFP tanısı konulan toplam 22 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların yaşı, cinsiyeti, İFP için uygulanan tedavi şekli, tümörün çapı, lokalizasyonu ve morfolojik özellikleri kaydedildi. Olgulara uygulanan CD34 (QBEnd/10, monoklonal, DAKO), CD117 (c-kit, poliklonal, DAKO), alfa düz kas aktin (1A4, monoklonal, DAKO), desmin (D33, monoklonal, DAKO), Dog1 (DOG1.1, monoklonal, Medaysis), östrojen reseptör (EP1 α , monoklonal, DAKO), progesteron reseptör (PgR1294, monoklonal, DAKO), androjen reseptör (AR441, monoklonal, DAKO) immünohistokimyasal boya sonuçları kaydedildi. Tüm immünohistokimyasal boyamalar DAKO otomatize immünohistokimyasal boyama cihazında yapıldı. Nicel veriler ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik veriler yüzde (%) olarak verildi.

Etik Kurul

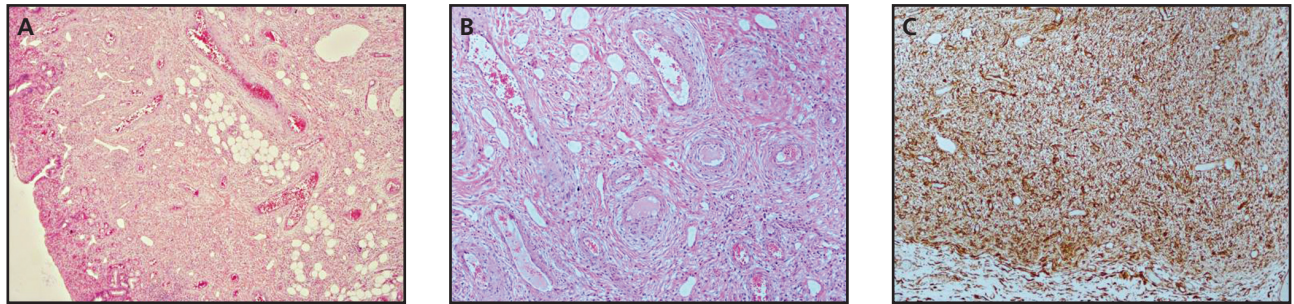
Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Tıbbi Etik Kurulu'nun 28.09.2021 tarih ve 2021/12 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Gastrointestinal kanalda İFP tanısı alan 22 olgu değerlendirildi. Olguların 19'u (%86.4) kadın, 3'ü (%13.6) erkekti. Olguların yaşları 44 - 74 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 60 ± 6.9 yıldır. İFP en sık mide (%59, n: 13) lokalizasyonunda görülmüş olup bunu ince barsak (%36, n: 8) ve çıkan kolon (%5, n: 1) takip etmekteydi. Midedeki İFP'lerin 12'si antrumda, 1'i kardiada, ince barsaktakilerin ise 1'i duodenum, 7'si ileum yerleşimli idi. Mide lokalizasyonunda İFP gözlenen olguların 7'sinde karın ağrısı, 2'sinde epigastrik ağrı, 1'inde üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması gözlenirken 3 olgu asemptomatikti. İnce barsak yerleşimli İFP olgularından 4'ünde karın ağrısı, 1'inde bulantı kusma, 1'inde alt GİS kanama izlendi. Bu olguların 2'si asemptomatikti. Kolon yerleşimli İFP olgusunda alt GİS kanaması gözlendi. Lezyon çapları 0.7 - 5.5 cm arasında değişmekteydi ve ortalama çap 1.96 ± 1.07 cm idi (Tablo 1). Midedeki İFP'lerden 8'ine polipektomi, 5'ine endoskopik submukozal diseksiyon uygulanmıştı. İnce barsak yerleşimli İFP'lerden 1'ine sağ hemikolektomi, 4'üne polipektomi, 3'üne ince barsak rezeksiyonu, kolon yerleşimli bir İFP'ye polipektomi yapılmıştı. Mikroskopik incelemede tüm olgularda submukozada kalın ve ince cidarlı damar yapıları içeren iğsi hücrelerden oluşan tümöral lezyon izlendi. İğsi hücreler uniform görünümde olup, abondan eozinofilik sitoplazmalı ve soluk nükleuslu idi. Olguların %18'inde miksoid stroma (n: 4) ve tümöral hücrelerde %25 oranında multinükleasyon (n: 5) izlendi. Olguların %32'sinde perivasküler konsantrik formasyon (n: 7) ve %73'ünde mukozal infiltrasyon (n: 16) ile %23'ünde mukozada hiperplastik değişiklik (n: 5) mevcuttu (Resim 1). Eozinofilik ve

Tablo 1 Inflamatuvar fibroid polip olgularının klinikopatolojik özellikleri

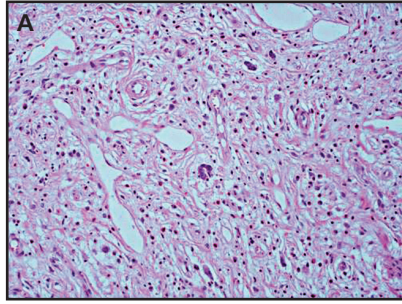
Olgu	Cinsiyet	Yaş	Semptomlar	Tümör Çapı (cm)	Lokalizasyon
1	Kadın	59	Karın ağrısı	1.5	Antrum
2	Kadın	65	Karın ağrısı	1.8	Kardia
3	Kadın	61	Aseptomatik	1.5	Antrum
4	Kadın	59	Karın ağrısı	2	Antrum
5	Kadın	44	Karın ağrısı	2	Ileum
6	Kadın	58	Aseptomatik	1.8	Ileum
7	Kadın	49	Üst GIS kanama	5.5	Ileum
8	Kadın	74	Karın ağrısı	3	Ileum
9	Kadın	65	Bulantı-kusma	1.2	Duodenum
10	Kadın	63	Karın ağrısı	2	Ileum
11	Erkek	71	Alt GIS kanama	1.4	Çıkan kolon
12	Kadın	65	Aseptomatik	1.5	Ileum
13	Erkek	58	Karın ağrısı	3.1	Ileum
14	Erkek	63	Aseptomatik	1	Antrum
15	Kadın	64	Karın ağrısı	1	Antrum
16	Kadın	56	Epigastrik ağrı	2.5	Antrum
17	Erkek	59	Üst GIS kanama	2	Antrum
18	Kadın	59	Karın ağrısı	0.7	Antrum
19	Kadın	64	Epigastrik ağrı	1	Antrum
20	Kadın	59	Karın ağrısı	3.7	Antrum
21	Kadın	68	Karın ağrısı	2	Antrum
22	Kadın	48	Aseptomatik	1	Antrum



Resim 1 (A, B,C). **A.** Geniş alanlarda submukozada yerleşimli, mukozaya ilerleyen IFP olgusu (H&E, x40). **B.** Bu olguda belirgin perivasküler soğan benzeri görünüme yol açan konsantrik içsi hücre proliferasyonu (H&E, x100). **C.** İçsi hücreler CD34 pozitifliği (x100).

mast hücre infiltrasyonu değişken derecelerde tüm olgularda gözlemlendi (Resim 2). %54 oranında lenfoid agregat formasyonları (n: 12) ve %18 plazma hü-

re infiltrasyonu (%18, n: 4) saptandı. İmmünohistokimyasal değerlendirmede tüm olgularda içsi hücrelerde vimentin ile diffüz boyanma gözlemlendi.



Resim 2 (A, B,C). A. İFP olgusunda iğsi hücrelerde multinükleasyon ve eozinofilden zengin inflamatuvar infiltrat. B. Perivasküler soğan benzeri görünümüne yol açan konsantrik gelişim gözlenmeyen iğsi hücre proliferasyonu izlenen bu olguda CD34 negatiftir (x100).

Tablo 2 İmmünohistokimyasal boya sonuçları

Olgu	Vimentin	CD34	SMA	S100	Desmin	CD117	ER	PR	Androjen
1	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	-	-	-
2	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	-	-	-
3	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	Fokal +	Fokal +	-
4	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	-	-	-
5	Diffüz +	-	Fokal +	-	-	-	-	-	-
6	Diffüz +	Fokal +	Fokal +	-	-	-	-	-	-
7	Diffüz +	Fokal +	-	-	-	-	Fokal +	-	-
8	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	-	-	-
9	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	Fokal+	-	-
10	Diffüz +	Fokal +	-	-	-	-	-	-	-
11	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	-	-	-
12	Diffüz +	Diffüz +	Fokal +	-	-	-	-	-	-
13	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	-	-	-
14	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	-	-	-
15	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	-	-	-
16	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	-	-	-
17	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	-	-	-
18	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	-	-	-
19	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	Fokal +	-	-
20	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	-	-	-
21	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	-	-	-
22	Diffüz +	Diffüz +	-	-	-	-	-	-	-

CD34 olguların 21'inde (%95), SMA 3'ünde (%14) pozitif. Östrojen reseptör (ER) 4 olguda (%18) fokal, progesteron (PR) 1 olguda (%5) fokal boyanma gösterdi. Tüm olgularda S100, desmin, CD117, androjen negatifti (Tablo 2).

TARTIŞMA

İFP gastrointestinal kanalda nadir görülen benign neoplastik bir lezyondur. Etiyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar bu lezyonun kronik irritasyon veya inflamasyon

ile ilişkili olduğunu düşünürken, bazıları da lokalize eozinofilik infiltrasyonla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. İFP'lerde trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptör mutasyonunun saptanması lezyonun neoplastik natürünü desteklemiştir. Mutasyon oranları %21.7 - 69.6 arasında değişmektedir (1). Telositler yakın dönemde tanımlanan CD34 ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptör alfa pozitif interstisyel hücrelerdir. Son dönemde telosit hiperplazisi ile İFP ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü alfa mutant gastrointestinal stromal tümör arasında patogenetik bir ilişki bulunmuştur (3).

İFP 6. ve 7. dekatlarda pik yapar (4). Çalışmalardan bir kısmında erkeklerde (1,4-6), bazılarında kadınlarda sık bildirilmiştir (2,7-9). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 60 olup literatür ile uyumludur ve olguların %82.6'sı kadın cinsiyette gözlenmiştir.

İFP gastrointestinal kanalda herhangi bir lokalizasyonda gelişebilir. En sık geliştiği bölge mide (4,6,10,11) olup ince barsak (6,9,11) ya da kolorektal bölge (4) takip etmektedir. Safra kesesi, appendiks, özofagus ve anal kanalda nadirdir (8). Çalışmamızda mide en sık lokalizasyon olup, bunu ince barsak takip etmektedir.

Makroskopik görünümü değişikdir, sesil ya da polipoid olabilir. Literatürde en büyük boyut ince barsak lokalizasyonunda olup, 12 cm olarak bildirilmektedir (6,9). Çalışmamızda 5.5 cm'lik en büyük boyutlu tümör ince barsak lokalizasyonunda izlenmiştir.

İFP'de morfolojik olarak inflamatuvar cevap ile birlikte vasküler ve fibroblast proliferasyonu görülür. Prolifere iğsi hücreler olguların önemli bir kısmında damarlar ve mukozal glandlar çevresinde konsantrik formasyon (soğan zarı benzeri patern) gösterir. Daum ve ark.'nın çalışmasında, konsantrik formasyonun intestinal olgularda daha az belirgin olduğu vurgulanmaktadır (7). Bizim

çalışmamız da bunu destekler nitelikte olup, mide lokalizasyonunda 5 olguda (%38.5), intestinal olgularımızın sadece 2'sinde (%25) konsantrik formasyon gözlenmiştir. İnflamatuvar infiltrasyon öncelikle eozinofillerden oluşur. Çalışmamızda olgularımızın tümünde eozinofilik infiltrasyon gözlenmiştir. 1949 yılında Vanek tarafından ilk olarak tanımlanan İFP'in submukozadan geliştiği belirtilmiştir (12). Ancak mukozadan geliştiğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (5,13). Kolodziejczyk ve ark.ları 42 İFP olgusunun 20'sinde mukozada sınırlı lezyon ve 2'sinde sadece submukozal tutulum saptamıştır (5). Bizim çalışmamızda tüm olgularda submukozal tutulum mevcuttur. Mukozal infiltrasyon 16 olguda (%73) gözlenmiştir. Tümör stromasında inflamatuvar infiltratta lenfosit, plazma hücresi ve mast hücreleri gözlenebilir. Stroma mikroid ya da kollajenden zengin olabilir (1,2,5,6). Bazı olgularda multinükleer dev hücre görülebilir (4,5). Çalışmamızda mikroid stroma (%18), tümöral hücrelerde multinükleasyon (%23), mukozada hiperplastik değişiklik (%23), lenfoid agregat formasyonları (%54) ve az sayıda olguda plazma hücre infiltrasyonu (%18) saptanmıştır.

İmmünohistokimyasal çalışmalarda İFP'lerde vimentin diffüz pozitif, aktin (kas spesifik ve düz kas), histiyositik belirteçler (CD68) ve CD34 değişken pozitifdir. S-100 protein, Faktör 8, desmin, CD117, sitokeratin negatiftir (4,5,7). Prolifere iğsi hücrelerde vimentin pozitifliği bu hücrelerin mezenkimal orijinini desteklemektedir (5). Tüm olgularımızda vimentin diffüz pozitif saptanmıştır. Kolodziejczyk ve ark. (5) çalışmalarında %26.1 oranında, Liu ve ark. (8) %26 oranında düz kas aktin pozitifliği gözlemiştir. Çalışmamızda aktin pozitifliği %13.6'dır. CD34 pozitifliği İFP için tanısal bulgulardan biri olup, değişken derecelerde histiyositik ve myofibroblastik diferansiyasyonu göstermektedir. Daum ve ark.larının çalışmalarında 18 olgunun 3'ünde CD34 negatif bulunmuş ve bu olgularda aynı zamanda iğsi hücrelerde konsant-

rik soğan zarı benzeri görünüm saptanmamıştır. Bu çalışmada CD34 ekspresyonundaki farklılığının tümörün gelişim süreci ile ilişkili olabileceği, erken dönemde CD34 pozitifliğinin immatür mezenchimal prekürsör hücrelerden oluştuğu, eskiyen lezyonlarda CD34 reaktivitesinin kaybolabileceği belirtilmektedir (7). Çalışmamızda 22 olgunun 21'inde CD34 pozitifdir. İntestinal lokalizasyonda gözlenen bir olguda CD34 negatif olup bu olguda da iğsi hücrelerde konsantrik soğan zarı benzeri görünüm izlenmemiştir.

Gastrointestinal sistem patolojilerinde her iki cinsiyette östrojen ve testosteronun rolüne ilgi giderek artmaktadır. Radulovic ve ark. 12 gastrik ve duodenal ülserli olguya östrojen reseptör alfa immünohistokimyasal boyası uygulamışlardır. Östrojen pozitifliği nötrofil, fibroblast ve mast hücrelerinde gözlenmiştir. Bu çalışmada östrojenin ülser iyileşmesinde modülatör rol oynayabileceği belirtilmiştir (14). İFP'de östrojen ve androjen reseptör ekspresyonunu değerlendiren bir olgu sunumunda konsantrik soğan zarı benzeri formasyonların çevresinde androjen reseptör pozitifliği gözlenmiştir (15). Bizim çalışmamızda 22 olgunun 4'ünde fokal östrojen, 1'inde fokal progesteron reseptör ekspresyonu gözlenmiştir ve tüm olgularda androjen reseptör negatif saptanmıştır.

İFP ayırıcı tanısında inflamatuvar myofibroblastik tümör (inflamatuvar psödötümör), gastrointestinal stromal tümör (GİST), hemanjiioendotelioma, hemanjioperistoma yer alır (16-18). İnflamatuvar infiltratın özellikleri ayırıcı tanıda yardımcıdır. Damar yapılarının çevresinde eozinofillerin varlığı ve nadir plazma hücresi İFP tanısını desteklerken, yoğun plazma hücre infiltrasyonu inflamatuvar myofibroblastik tümör (İMT) lehinedir. Belirgin inflamatuvar infiltratın gözlenmemesi de GİST tanısını destekler. Hastaların yaşı ayırıcı tanıda önemli olabilir. İMT çocuklarda sıkken, İFP ve GİST tipik olarak 50 yaş üzerinde görülür (16). İMT immünohistokimyasal olarak ALK pozitif,

CD34, CD117 negatiftir. İFP ve GİST ise CD34 pozitif, ALK negatiftir. Stromadaki mast hücreleri haricinde İFP'de CD117 negatif, GİST'de CD117 pozitifdir (16). Makhlof ve ark. gastrointestinal kanalda inflamatuvar myofibroblastik tümör ve İFP'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında regüler vasküler paternin İFP tanısını desteklediğini vurgulamışlardır (19). Hemanjiioendoteliomada stroma eozinofil ve lenfositten fakir olup, Faktör 8 pozitif reaktif vasküler diferansiyasyon gösteren epitelooid ve iğsi hücrelerden oluşur ve intrasellüler lümen formasyonu içerir (20). Hemanjioperistoma Faktör 13a reaktif konsantrik formasyon göstermeyen oval-iğsi hücre proliferasyonundan oluşur. Stromada inflamatuvar infiltrat hafiftir. Dallanan ince duvarlı, endotel ile döşeli vasküler kanallar bu tümör için karakteristiktir (7,16). Çalışmamızda olgularımızda ayırıcı tanı güçlüğü olmayıp histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular tanıyı desteklemiştir.

Burada gastrointestinal kanalda klinik, morfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri ile İFP olguları sunulmuştur. İFP submukozada lokalize olup sıklıkla mukozaya ilerleyebilmektedir. Regüler vasküler patern, iğsi hücre proliferasyonu, eozinofilik infiltrasyon gibi tipik morfolojik bulgular dışında perivasküler konsantrik gelişim, lenfoid agregat yapıları, miksoid stroma, tümöral hücrelerde multinükleasyon, mukozada hiperplastik değişiklik, mast ve plazma hücre infiltrasyonu diğer morfolojik özelliklerdir. İmmünohistokimyasal olarak CD34 pozitifliği, CD117 ve S100 negatifliği tanıyı desteklemede önemlidir. İFP olgularında hormon reseptörlerinin çalışıldığı az sayıda olgu bulunmaktadır. İFP'nin etiolojisinde hormon reseptörlerinin önemini belirlemek için daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir. Gastrointestinal kanalda submukozal yerleşimli iğsi hücreli tümörlerde ayırıcı tanıda yer alan inflamatuvar fibroid polibin klasik mikroskopik görünüm dışında morfolojik bulgular gözlendiğinde ayırıcı tanı güçlüğü oluşturabileceği akılda tutulmalı ve immünohis-

tokimyasal bulgular ile tanının desteklenmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Etik Kurul: Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Tıbbi Etik Kurulu'nun 28.09.2021 tarih ve 2021/12 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Ivanis N, Tomas V, Vranic L, et al. Inflammatory fibroid polyp of the small intestine: a case report and systematic literature review. *J Gastrointestin Liver Dis* 2020;29:455-60.
- Romano-Munive AF, Barreto-Zuñiga R, Rumoroso-García JA, Ramos-Martínez P. Inflammatory fibroid polyp of the gastrointestinal tract: 10 years of experience at the Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:134-40.
- Ricci R, Giustiniani MC, Gessi M, et al. Telocytes are the physiological counterpart of inflammatory fibroid polyps and PDGFRA- mutant GIST. *J Cell Mol Med* 2018;22:4856-62.
- Ozolek JA, Sasatomi E, Swalsky PA, et al. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: clinical, pathologic and molecular characteristics. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004;12:59-66.
- Kolodziejczyk P, Yao T, Tsuneyoshi M. Inflammatory fibroid polyp of the stomach a special reference to an immunohistochemical profile of the 42 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1159-68.
- Navas-Palacios JJ, Colina-Ruizdelgado F, Sanchez-Larrea MD, Cortes-Cansino J. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract. An immunohistochemical and electron microscopic study. *Cancer* 1983;51:1682-90.
- Daum O, Hes O, Vanecek T, et al. Vanek's tumor (inflammatory fibroid polyp). Report of 18 cases and comparison with three cases of original Vanek's series. *Ann Diagn Pathol* 2003;7:337-47.
- Liu TC, Lin MT, Montgomery EA, Singhi AD. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: spectrum of clinical, morphologic, and immunohistochemistry features. *Am J Surg Pathol* 2013;37:586-92.
- Kim YI, Kim WH. Inflammatory fibroid polyps of gastrointestinal tract. Evolution of histologic patterns. *Am J Clin Pathol* 1988;89:721-7.
- Pantanowitz L, Antonioli DA, Pinkus GS, et al. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: evidence for a dendritic cell origin. *Am J Surg Pathol* 2004;28:107-14.
- Wysocki AP, Taylor G, Windsor JA. Inflammatory fibroid polyps of the duodenum: a review of the literature. *Dig Surg* 2007;24:162-8.
- Vanek J. Gastric submucosal granuloma with eosinophilic infiltration. *Am J Pathol* 1949;25:397-412.
- Ishikura H, Sato F, Naka A, et al. Inflammatory fibroid polyp of the stomach. *Acta Pathol Jpn* 1986;36:327-35.
- Radulović P, Fučić A, Mijić A, Krušlin B. Estrogen receptor positive cells in gastric and duodenal ulcer: a pilot study. *Acta Clin Croat* 2012;51:169-88.
- Jukic Z, Ferencic Z, Radulovic P, et al. Estrogen and androgen receptors in inflammatory fibroid polyp (Vanek's Tumor): Case report. *Anticancer Research* 2014;34:7203-6.
- Turner Jr, Odze RD. Polyps of the Stomach. In: Odze RD, Goldblum JR, Editors. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. 2nd ed. Philadelphia. Saunders Elsevier 2009:439-42.
- Shi H, Wei L, Sun L, Guo A. Primary gastric inflammatory myofibroblastic tumor: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 5 cases. *Pathol Res Pract* 2010;206:287-91.
- Rossi P, Montuori M, Balassone V, et al. Inflammatory fibroid polyp. A case report and review of the literature. *Ann Ital Chir* 2012;83:347-51.
- Pradhan D, Schoedel K, McGough RL, et al. Pseudomyogenic hemangioendothelioma of skin, bone and soft tissue a clinicopathological, immunohistochemical, and fluorescence in situ hybridization study. *Hum Pathol* 2018;71:126-34.
- Makhlouf HR, Sobin LH. Inflammatory myofibroblastic tumors (Inflammatory pseudotumors) of the gastrointestinal tract: How closely are they related to inflammatory fibroid polyps? *Hum Pathol* 2002;33:307-15.



Proksimal özofagusta heterotopik gastrik mukozal yama saptanan çocukların değerlendirilmesi

Evaluation of children with heterotopic gastric mucosal patch in the proximal esophagus

Sevinç GARİP

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Uygulama ve Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Kliniği, Adana

ÖZET • Giriş ve Amaç: İlk olarak 1805 tarihinde Schmidt tarafından tanımlanan "inlet patch" (heterotopik gastrik mukozal yama) özofagus proksimaline yerleşmiş ektopik mide mukozasıdır. Farklı oluşum teorileri vardır. Makroskopik olarak oval, pembemsi somon renginde kadifemsi görünümde normal mukozadan keskin sınırla ayrılan, farklı boyutlarda olan, nadiren özofagusu çevreleyen heterotopik gastrik mukozal yama arka ya da yan duvarda, tek veya multiple parçalar halinde görülebilir. Çoğunlukla asemptomatik olup, supraözofageal, özofageal, solunum ve gastrointestinal semptomlarla kendini gösterebilir. Özofagogastroduodenoskopi sırasında hızla özofagus girilip çıktığı için kolaylıkla gözden kaçabilir, bu nedenle insidans ve prevalansı düşüktür. Çeşitli nedenlere bağlı olarak özofagogastroduodenoskopi sıklığı %0.1-10 arasında değişmektedir. Pediatrik grupta yapılmış geniş kapsamlı çalışma olmadığı için 18 yaş altı farklı nedenlerle özofagogastroduodenoskopi yapılarak heterotopik gastrik mukozal yama saptanan çocukların demografik ve klinik özellikleri, prevalansı, makroskopik ve histolojik özellikleri belirlenerek literatür eşliğinde sunmak amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Ekim 2017 ve Aralık 2020 tarihleri arasında 18 yaş altında özofagogastroduodenoskopi yapılarak heterotopik gastrik mukozal yama tanısı konan çocuk hastalar çalışmaya dahil edildi. **Bulgular:** Çalışmada özofagogastroduodenoskopi yapılan 2500 çocuk hastanın 30'unda (%1.2) heterotopik gastrik mukozal yama saptandı. Hastaların yarısı erkek, ortama yaş 13.4 yıl, en sık başvuru şikayeti %75 ile karın ağrısıydı. Eşlik eden diğer şikayetler ise; %45.8 disfaji, %12.5 hemoptizi, %8.3 pirozis ve %8.3 regürjitasyondur. Laboratuvar incelemelerinde %37.5 vitamin B12 eksikliği, %33.3 demir eksikliği anemisi vardı. Lezyonlar özofagusta 5-17. cm arasında, 5 - 50 mm çapında (en sık 5 - 10 mm, %53.4), tek ve multiple sayıda (en sık 1 adet, %79.1), somon kırmızısı pembe kadifemsi görünümdeydi. Özofagogastroduodenoskopi %66.6 hastada nodüler gastrit, %8.3 peptik ülser; histopatolojide %45.8 *Helicobacter pylori* gastriti saptandı. Tiplerine göre değerlendirildiğinde tip 2 heterotopik gastrik mukozal yama %83.3, tip 3 heterotopik gastrik mukozal yama %16.6, tip 4 heterotopik gastrik mukozal yama %4'tü. Tip 1 ve tip 5 saptanmadı. Komplikasyon olarak tanı anında 1 hastada darlıkla beraber ülser, 3 hastada hemoptizi şeklinde kanama vardı. Hastaların bir yıllık takip sürelerinde medikal tedavi dışında argon lazer ve ek tedavi ihtiyacı olmadı. **Sonuç:** Çocuklarda nadir görülse de heterotopik gastrik mukozal yama metaplazi riski olması nedeniyle göz ardı edilmemelidir. Semptomu olan hastalarda üst özofagustan yavaş ve dikkatli geçilmeli, üst özofagus sfinkterinin hemen altı mutlaka değerlendirilmelidir. İşlemin deneyimli bir endoskopist tarafından yapılması tanısal açıdan çok önemlidir. Çocuklarda heterotopik gastrik mukozanın anlaşılmayan birçok kısmını netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, heterotopik gastrik mukozal yama, inlet patch, özofagogastroduodenoskopi

ABSTRACT • Background and Aims: The inlet patch is an island of ectopic gastric mucosa located proximal to the esophagus. It was first described by Schmidt in 1805. Different theories have been proposed about its formation. The heterotopic gastric mucosa is macroscopically oval, velvety, and pinkish salmon in color. It is distinctly separated from the normal mucosa and has different sizes. It rarely surrounds the esophagus. It can be seen on the back or side walls of the esophagus as a single piece or multiple pieces. It is mostly asymptomatic and can present with supraesophageal, esophageal, respiratory, and gastrointestinal symptoms. During esophagogastroduodenoscopy, it can be easily overlooked when the esophagus passed quickly. Therefore, its incidence and prevalence are low. The frequency of detection of the inlet patch by esophagogastroduodenoscopy varies between 0.1% and 10% depending on the reasons it was performed. Moreover, no comprehensive studies have been conducted in pediatric patients. Therefore, children aged 18 years who were found to have heterotopic gastric mucosa by esophagogastroduodenoscopy, performed for different reasons, were included the study. In this study, we aimed to determine the prevalence of heterotopic gastric mucosa and study its demographic, clinical, macroscopic, and histological features for presenting them in the light of the literature. **Materials and Methods:** The study included pediatric patients aged <18 years who were diagnosed with heterotopic gastric mucosa by esophagogastroduodenoscopy between October 2017 and December 2020. Patients' clinical data were retrospectively reviewed. **Results:** In this study, heterotopic gastric mucosa was detected in 30 (1.2%) out of 2,500 pediatric patients that underwent esophagogastroduodenoscopy. Half of the patients were male, and the mean age was 13.4 years. The most common complaint was abdominal pain in 75%. Other accompanying complaints were dysphagia in 45.8%, hemoptysis in 12.5%, and heartburn and regurgitation in 8.3%. Laboratory evaluations revealed vitamin B12 deficiency and iron deficiency anemia in 37.5% and 33.3% of the patients, respectively. In the esophagus, the lesions ranged from 5 to 17 cm, 5-50 mm in diameter (most commonly 5-10 mm: 53.4%), single and multiple (most commonly single in 79.1%), and with salmon red or pink velvety appearance. In esophagogastroduodenoscopy, nodular gastritis and peptic ulcers were detected in 66.6% and 8.3% of the patients, respectively. Histopathologically, *Helicobacter pylori* gastritis was detected in 45.8% of the patients. Cases were reviewed according to subtypes: 83.3% had type 2 heterotopic gastric mucosa, 16.6% had type 3, and 4% had type 4. No cases of types 1 and 5 were found. At diagnosis, one patient had stricture and ulcer and three patients had hemoptysis as complications. Patients were followed up for 1 year, and none of them needed argon laser or additional therapies. **Conclusions:** Heterotopic gastric mucosa is rare in children; however, it should not be ignored because of the risk of metaplasia. In patients with suggestive symptoms, the upper esophagus should be examined slowly and carefully, and the area just below the upper esophageal sphincter should be evaluated cautiously. To obtain a specific diagnosis, esophagogastroduodenoscopy must be performed by experienced endoscopists. As many causes of heterotopic gastric mucosa in children are not understood, further studies are needed.

Key Words: Child, heterotopic gastric mucosa, inlet patch, esophagogastroduodenoscopy

GİRİŞ

Özofagusun heterotopik mide mukozası (heterotopik gastrik mukoza, HGM), 'inlet patch' olarak da bilinen ektopik mide mukoza adasıdır. İlk olarak 1805 yılında Schmidt ve ark. tarafından proksimal özofagusta yer alan anormal mide fundus tipi epitel olarak tanımlanmıştır (1,2). Orta ve distal özofagusta çok nadir de olsa dil, ağız tabanı, submandibular bez, ince bağırsaklar, pankreas, safra kesesi ve Meckel divertikülünde de görülebilmektedir (3). Makroskopik olarak yuvarlak/oval şekilli, düz, sarımsı pembe somon renginde kadifemsi görünümde normal mukozadan keskin sınırla ayrılan, boyutları 2 - 3 mm'den 4 - 5 cm'ye kadar, bazen özofagusu çepeçevre saran HGM arka ya da yan duvarda, tek veya multiple parçalar halinde görülebilir (4). Çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte, disfaji, retrosternal ağrı, krikofaringeal spazm, öksürük veya dispne gibi semptomlarla da kendini gösterebilir. Çoğunlukla gözden kaçabilmektedir, bu nedenle insidans ve prevalansı düşük saptanmaktadır. Endoskopide saptanma prevalansı %0.1 - 10 arasında değişmektedir. Endoskopi işleminde özofagustan hızlı geçilmemeli, orofaringeal bölge geçildikten sonra özofagusun proksimalden distale dikkatli incelenerek geçilmedir. Birkaç vakalık seriler ya da olgu sunumları dışında pediatrik grupta yapılmış geniş kapsamlı çalışma olmadığı için 18 yaş altı çeşitli nedenlerle endoskopi yapılarak HGM saptanan çocukların demografik, klinik, makroskopik ve histolojik özelliklerinin belirlenerek literatür eşliğinde sunmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya 01.10.2017 ve 15.12.2020 tarihleri arasında 18 yaş altında özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) yapılan hastalar dahil edildi. 2500 çocuğa, anestezi tarafından propofol ve gerektiğinde midazolam ile sedasyon sağlanarak, en az 12 saatlik açlık dönemini

takiben, tek bir pediatrik gastroenteroloji uzmanı tarafından ÖGD yapılarak 30 hastada özofagusta HGM saptandı. HGM düşünülen ve uygun olan hastalarda histopatolojik doğrulama ve eşlik eden eozinofilik özofajit, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) gastriti için çoklu biyopsiler alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları, görüntülemeleri, endoskopik ve biyopsi bulguları, klinik izlem ve prognozları, medikal tedaviye yanıtları hastanemiz etik kuruldan onay alındıktan sonra bilgisayar verilerinden ve hasta dosyalarından incelenerek retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların şikayetleri; asemptomatik, gastrointestinal sistem (disfaji, gıda takılması, kusma, karın ağrısı ve pirozis), solunum sistemi (dispne, öksürük, hırıltı) ve supraözofageal semptomlar (ses kısıklığı, ağız kokusu ve salya akıntısı) olarak gruplandırıldı. Saptanan HGM'nin yeri, sayısı, büyüklüğü, rengi kaydedildi. Biyopsi alınan lezyonlar heterotopik mide mukozası, *H. pylori* inflamasyonu ve eozinofilik infiltrasyon (> 15 eozinofil) varlığı açısından incelendi. Medikal tedavi süresi, yanıtı değerlendirilerek; nüks ve komplikasyonlar kaydedildi. Saptanan bulgulara göre ÖGD'yi yapan pediatrik gastroenteroloji uzmanı tarafından başlanan medikal tedavi yanıtı incelendi.

Çalışmada etik ilkelere uyularak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan 16.12.2020 tarih ve 72/1180 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

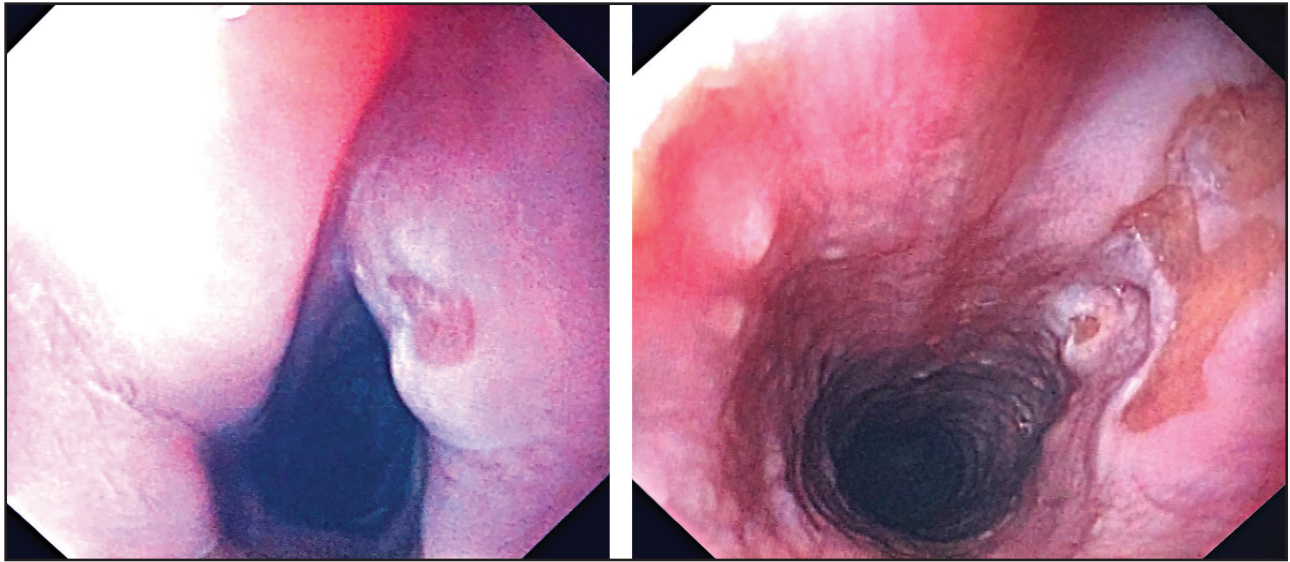
Yaş, lezyon boyutu ve HGM sayısı değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle incelenmiştir. Çalışmada toplanmış olan sayısal veriler ortalama, ortanca, standart sapma, en büyük, en küçük değer; kategorik veriler oran, yüzde gibi tanımlayıcı yöntemlerle ifade edilmiştir. P değerinin 0.05'in altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalar için SPSS Statistics Ver. 26.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda ÖGD'de HGM saptanma sıklığı %1.2 idi, hastaların yarısı erkek olup cinsiyet farkı yoktu. Ortama yaş 13.4 yıl, en sık başvuru şikayeti (%75) karın ağrısıydı. Eşlik eden diğer şikayetler ise; %45.8 katı gıda ile disfaji, %12.5 hemoptizi, %8.3 pirozis, %8.3 regürjitasyon, %4.2 kusma, %4.1 laringofarengeal reflü semptomları idi. Özgeçmiş ve soygeçmişlerinde özellik olmayan çocuk hastaların boy ve kilo persentilleri yaşlarıyla uyumlu olup, fizik inceleme bulguları normaldi. Yapılan laboratuvar incelemelerinde ise; %37.5 B12 vitamin eksikliği, %33.3 demir eksikliği anemisi saptandı. Disfaji ve kusma şikayeti olan hastalara çekilen özofagografiler normal olup, sadece bir hastada mide pililerinde kabalaşma saptandı. Özofagogastroduodenoskopide üst özofagusta yaklaşık 5 - 17. cm'ler arasında yerleşmiş, 1 ile 3 adet, çapları 5 mm ile 50 mm arasında değişen somon kırmızısı, pembe renkli kadifemsi görünümde özofagus mukozasından keskin sınırlarla ayrılan, düzgün yüzeyli HGM saptandı (Resim 1). Özofagogastroskopide saptanan HGM'lerin %79'u tek, %16.6'sı 2 adet, %4.4'ü 3 adetti. Çapı < 5 mm

%26.6, 5 - 10 mm %53.4, 10 - 20 mm %10; > 20 mm ise %10 HGM saptandı. Özofagogastroduodenoskopide hastaların %66.6'sında nodüler gastrit, %8.3'ünde duodenopektik ülser, %4'ünde evre A özofajit, %4'ünde evre C özofajit, %4'ünde de gastrik polip görüldü. Hastalara ait özellikler Tablo 1'de sunulmuştur.

Histopatolojik incelemede %50 oranında biyopsi HGM ile uyumluydu, ancak hücre tipi belirtilmemişti. Hiçbir hastada HGM'de *H. pylori* saptanmadı, sadece bir hastada metaplazi rapor edildi. Mide biyopsisinde *H. pylori* saptanan hasta oranı ise %45.8 idi. Tiplerine göre değerlendirildiğinde tip 2 HGM %83.3, tip 3 HGM %16.6, tip 4 HGM %4 oranında saptandı, tip 1 ve tip 5 olan hasta yoktu. HGM saptanan 30 hastanın birinde çölyak hastalığı, üçünde Crohn hastalığı, birinde ailevi akdeniz ateşi, birinde eozinoflik özofajit, birinde opere trakeaözofageal fistül bulunuyordu. Çalışmamızda asemptomatik hasta yoktu. Semptomu olan tüm hastalara proton pompa inhibitörü tedavisi verilirken, gastrik *H. pylori* saptanan hastalara ise ayrıca birinci basamak eradikasyon tedavisi başlanmıştı. Komplikasyon olarak tanı anında 1 has-



Resim 1 Tek ve multiple HGM endoskopik görünümü (Hasta arşivimden alınmıştır).

Tablo 1 Hastaların demografik, klinik ve endoskopik özellikleri**Parametre (%)****Başvuru şikayeti**

Asemptomatik (%0)

Gastrointestinal sistem şikayetleri (%70.8)

Karın ağrısı (%85.7)

Disfaji ve gıda takılması (%45.8)

Göğüs ağrısı (%8.3), pirozis (%8.3), regürjitasyon ve retrostenal yanma (%8.3)

Kusma (%4.2)

Hemoptizi (%12.5)

Laringofarengeal/Supraözofageal şikayetler (%4.1)

Solunum sistemi şikayetleri (%3.3)

HGM çap

< 5 mm (%26.6)

5 - 10 mm (%53.4)

10 - 20 mm (%10)

> 20 mm (%10)

HGM sayı

1 adet (%79)

2 adet (%16.6)

3 adet (%4.4)

HGM'ye eşlik eden endoskopik bulgular

Nodüler gastrit (%66.6)

Duodenopeptik ülser (%8.3)

Evre A özofajit (%4)

Evre C özofajit (%4)

Gastrik polip (%4)

HGM: Heterotopik gastrik mukoza.

tada darlıkla beraber ülser, 3 hastada hemoptizi şeklinde kanama vardı. Hastaların bir yıllık takip süreleri içerisinde medikal tedavi dışında argon lazer ya da ek tedavisi ihtiyacı olmamıştı.

TARTIŞMA

HGM oluşum mekanizmasındaki ilk teori embriyonik dönemde özofagus mukozasının kolumnar epitelden skuamöz epitele dönüşme kusurudur (5). Diğer teori; özofagus epitelinin enfeksiyon, travma veya regürjitasyon nedeniyle ektopik gastrik mukozaya dönüşerek iyileşmesidir (6). Üçüncü teori

ise proksimal özofagus retansiyonu kistik bezlerinin rüptürünü içerir (7). Yapılan çalışmalarında insidansı %0.1 - 10 arasında değişmektedir (8). Yapılan çalışmalarda; Akbayır ve ark. %1.67, Yüksel ve ark. %1.8, Kekilli ve ark. %0.4, Savaş ve ark. %2.5, Gutierrez ve ark. %3, Tang ve ark. %1 prevalans saptamıştır (3,9-12). Yapılan pediatrik çalışmalarda ise; Macha ve ark. %5.9, Martinez ve ark. %1.4, Georges ve ark %3, Rodriuez ve ark. %1.4 saptamıştır (13-15). Maconi ve ark, endoskopist farkındalığı artınca prevalansın %0.29'dan %2,27'ye çıktığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda 2500 çocuk hastaya endoskopi yapılarak literatürle uyumlu

olarak %1.2 oranında HGM saptandı. Prevalansdaki çeşitlilik, bilgi ve deneyim farklılığına bağlıdır. Bununla beraber HGM'nin; en sık üst özofagus sfinkterinin hemen altında olduğu için hızlı giriş çıkışlara ve üst özofagus sfinkterinin tekrarlayan kontraksiyonları nedeniyle özellikle de işlemin genel anestezi eşliğinde yapılmadığı durumlarda saptanması zorlaşmaktadır. Çalışmamızda 15 erkek, 15 kız hasta olup, cinsiyet farkı yoktu. Macha ve ark. 12 erkek 12 kız ile yaş ortalamasını 10 yıl; Georges ve ark. 8 erkek 7 kız ile yaş ortalamasını 9.5 yıl; Rodríguez ve ark. ise 11 erkek 9 kız ile yaş ortalamasını 8.7 yıl saptamıştır. Çalışmamızda yaş ortalaması 13.4 yıldır ve pediatrik literatürden farklılığını açıklamak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

HGM çoğunlukla klinik olarak asemptomatik seyreder, supraözofageal ve özofageal semptomlar hatta gastrointestinal semptomlarla bile kendini gösterebilir (16). Laringofarengeal kısım çok hassastır ve az miktarda zayıf asidik ya da nonasidik sekresyon bile semptomlara neden olabilir. Laringospazm, krikofarengeal spazm, ses kısıklığı, boğaz temizleme gibi laringofarengeal reflüye bağlı gelişen semptomların prevalansı %20'den %73'e kadar değişmektedir (17).

HGM'li hastalarda kronik öksürük, dispne, sık akciğer enfeksiyonu gibi solunum sistemi sorunları veya HGM'den asit üretimine ve *H. pylori* kolonizasyonuna bağlı olarak disfaji, karın ağrısı, kusma, regürjitasyon, göğüs ağrısı gibi gastroözofageal semptomlar görülür. Macha ve arkadaşları ile Georges ve arkadaşlarının çalışmalarında %9 oranında saptanan karın ağrısı çalışmamızda %75 oran ile en sık başvuru şikayeti idi. Karın ağrısı şikayetinin fazla olması hastaların endoskopik ve mikroskopik olarak gastrik inflamasyon ve gastrik *H. pylori* enfeksiyonu olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Disfaji genellikle boğaz seviyesinde bulunur. Neumann ve arkadaşlarının yapmış olduğu geniş kap-

samlı çalışmada en sık şikayet disfaji ve odinofaji olarak bildirilmiştir (18). Andabil ve arkadaşlarının çalışmasında %15; Savaş ve arkadaşlarının çalışmasında %19.7; Georges ve arkadaşlarının çalışmasında %73; Rodríguez-Martínez. A ve arkadaşlarının çalışmasında %20 oranında disfaji saptanmıştır (12,14,15). HGM saptanan çalışmalarda disfaji sıklığı %15 ile %73 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda disfaji oranı literatüre benzer şekilde %45.8 ile en sık ikinci şikayetti. Macha ve ark.'nın pediatrik yaş grubunda yapmış olduğu çalışmada HGM'li çocuklarda; özellikle öksürük, hırıltılı solunum ve astım gibi solunum semptomları daha yüksek saptanırken bizim çalışmamızda sorgulama yapılmasına rağmen bu şikayeti olan hasta yoktu. Ses kısıklığı, laringospazm, regürjitasyon gibi supraözofageal şikayetleri olan hasta oranı %4'tü. Özofagustaki asitin tetiklediği vagal uyarı reflü, artmış bronşiyal reaktivite, nörojenik inflamasyon ve mide asidinin mikroaspirasyonuna bağlı semptomlar görülmedi. Çalışmamızın klinik semptomları incelendiğinde, pediatrik literatürden tamamen farklı olarak, supraözofageal şikayetler daha az iken en sık karın ağrısı şikayeti saptandı. Pediatrik HGM için daha geniş ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç olduğunu tekrar vurgulamak isteriz.

Rodriquer ve ark. çalışmalarında endoskopi yapılan 1399 hastada 20 HGM saptamışlardır. Bu 20 HGM'nin 17'si tek, 3'ü multiple HGM olup çapları 5 - 40 mm imiş ve HGM'nin boyutu, sayısı veya inflamasyon derecesi ile semptomlar arasında korelasyon saptanmamıştır (17). Machka ve ark. 2 yılda yaptıkları 407 endoskopide %5.9 oranında HGM saptamışlardır. Bu hastaların sadece biri multiple olup, 23 hastada tek HGM varmış ve çapları 5 mm imiş (12). Literatürdeki gibi HGM özellikleri ile semptom şiddeti ve histopatolojik bulguları arasında korelasyon bulunmamıştır.

HGM yerleşim yerinin üst özofagus sfinkterinin hemen altında olması ve kontraksiyonların sıklığı

nedeniyle biyopsi almak zorlaşmaktadır. Çalışmamızda HGM'lerin %91.6'sından alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesi %50 oranında HGM ile uyumluydu, fakat hücre tipi belirtilmemişti, hiçbir hastada HGM'de *H. pylori* saptanmadı, sadece bir hastada metaplazi rapor edildi.

HGM'ler klinik, endoskopik ve histolojik özelliklerine göre sınıflandırılarak 5 gruba ayrılır. HGM'lerin çoğu asemptomatik olup tesadüfen tanı alırlar, bunlar tip I HGM olarak sınıflandırılırlar. Tip II hastalar laringofarengal reflü bulguları ön planda, karın ağrısı, kusma gibi semptomları olanlar, tip III'de benign striktürler, web veya kanama şikayetleri mevcuttur. Tip IV ise biyopside intraepitelyal displazi saptananlar, tip V neoplastik değişikliklerin olduğu hastalardır (4). Pediatride HGM ile ilgili henüz netleşmemiş birçok alan vardır. Barrett's özofagusla korelasyon, *H. pylori* enfeksiyonunun rolü, mukozal değişikliklerin neoplastik dönüşümlerle arasındaki ilişki sadece birkaçıdır. Histopatolojik incelemelerde neoplastik değişiklikler son derece nadir olup, lezyonun boyutu, semptom şiddeti, tedavi yanıtı ile ilişki yok iken ülser ve/veya polipoid lezyonlar, uzun asit maruziyet süresi, disfaji şikayeti, erkek cinsiyet, sigara kullanımının neoplazi riskini arttırdığı saptanmıştır (19). Neumann ve ark. ile Alagözlü ve ark.'nın çalışma sonuçları farklı olsa da HGM'li hastalar arasında malignite insidansı %0 ile %1.56 arasında değişmektedir (16). Macha ve ark. HGM'li çocukların %8.3'ünde histolojik intestinal metaplazi saptamışlardır. Çalışmamızda bulduğumuz %4.1 metaplazi oranı literatürdekine benzerdi, tip 4 olan hastanın HGM çapı 5 mm ve tekti, neoplazinin çap ve sayısı ile ilişkisi saptanmadı. Her ne kadar risk düşük oranda olsa da hastalar düzenli ve yakın takip edilerek tekrarlayan endoskopileri yapılmalıdır. Barrett's özofagus ve HGM arasındaki korelasyonu araştıran birbiriyle çelişkili birçok çalışma mevcut olup, her ikisi de benzer müsin kor protein ekspresyonu ve sitokeratin göstermeleri ne-

deni ile her iki hastalık arasında patojenetik ilişki olduğu düşünülmektedir, bu da yeni çalışmalara ışık tutmaktadır (20,5). Çalışmamızın HGM histopatoloji sonuçları incelendiğinde; alınan biyopsilerde özellikle HGM olduğu belirtilmiş olmasına rağmen hücre tipi ve metaplazi özelliğinin belirtilmemiş olması çalışmamızın yetersiz olan tarafıydı.

H. pylori enfeksiyonu oral yoldan bulaşmakta, HGM proksimal özofagusta yerleşmekte bu nedenle ilk giriş alanında yerleşme olasılığı yüksektir. Midede *H. pylori* bulunduğu HGM'de *H. pylori* prevalansı %5 ile %80 arasında değişmektedir (21). Çalışmamızda hiçbir hastada HGM'de *H. pylori* saptanmadı, mide biyopsisinde *H. pylori* saptanan hasta oranı ise %45.8 ile literatürle uyumluydu.

Çocuklarda eozinofilik özofajit (EoE) giderek artmakta olup; disfaji, takılma hissi başta olmak üzere klinik belirtiler HGM ile aynı olabilir. Çalışmamızda EoE varlığını doğrulamak için özofagusun farklı bölgelerinden alınan çoklu biyopsilerde 1 hastada EoE saptandı. HGM ile EoE arasında literatüre benzer şekilde bir korelasyon bulunmadı.

HGM komplikasyonları; asit maruziyetine bağlı darlık, ülser, kanama, apse, fistül, perforasyon ve poliptir (22). Komplikasyon olarak çalışmamızda tanı anında 1 hastada darlıkla beraber ülser, 3 hastada hemoptizi şeklinde kanama vardı. Literatürde Georges ve arkadaşları saptadıkları 15 HGM hastasından 14'üne proton pompa inhibitörü tedavisi vermiş, 5 hastanın semptomları kaybolurken 3 hastanın ise azaldığı bildirilmiş. İki hastada *H. pylori* saptanmış (13). Rodriquez ve ark. saptadıkları 20 HGM'li hastadan 16'sına proton pompa inhibitör tedavisi vermiş, 14'ünde yanıt alınırken 2'sinde argon plazma ablasyon tedavisi uygulanmış (17). Michael SW ve ark. HGM saptanan 3 hastadan ikisinin proton pompa inhibitörü ve sukralfat tedavisi ile şikayetlerinin düzeldiğini raporlamış (20). Çalışmamızda asemptomatik hasta yoktu, semptomu olan tüm hastalara proton pompa inhibitörü

tedavisi, gastrik *H. pylori* saptanan hastalara ise ayrıca eradikasyon tedavisi başlanmıştı. Hastaların bir yıllık takip süreleri içerisinde medikal tedavi dışında argon lazer tedavisi ihtiyacı olmadığı görüldü.

Heterotopik gastrik mukoza çocuklarda nadir görülür, ancak metaplazi riski olması nedeniyle unutulmamalıdır. Özofagogastroduodenoskopi deneyimli endoskopistler tarafından yapılmalı, üst özofagus girilirken yavaş, aspire ederek ve dikkatli bir şekilde geçilmeli, sfinkterin hemen altı mutlaka değerlendirilmelidir. İşlemin sedasyon ile ya-

pılması tanısal açıdan çok önemlidir. Çocuklarda HGM'nin anlaşılmayan birçok kısmı vardır, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan 16.12.2020 tarih ve 72/1180 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki deklarasyon prensiplerine uyulmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

KAYNAKLAR

- Schmidt FA. De mammalium oesophage atque ventriculo. Inaugural dissertation. Halle: Bethenea; 1805.
- Truong LD, Stroehlein JR, Mc Kechnie JC. Gastric heterotopia of the proximal esophagus and review of literature. Am J Gastroenterol 1986;81:1162-6.
- Gutierrez O, Akamatsu T, Cardona H, Graham DY, El-Zimany HM. *Helicobacter pylori* and heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus (the inlet patch). AmJGastroenterol 2003;98:1266-70.
- Chong Heng V. Clinical significance of heterotopic gastric mucosal patch of the proximal esophagus. World J Gastroenterol 2013;19:331-8.
- Bogomoletz WV, Geboes K, Feydy P, Ectors N, Rigaud C. Mucin histochemistry of heterotopic gastric mucosa of the upper esophagus in adults: possible pathogenic implications. Hum Pathol 1988; 19:1301-6.
- Rattner HM, McKinley MJ. Heterotopic gastric mucosa of the upper esophagus. Gastroenterology 1986; 90:1309.
- Meining A, Bajbouj M. Erupted cysts in the cervical esophagus result in gastric inlet patches. Gastrointest Endosc 2010;72:603-5.
- Maconi G, Pace F, Vago L, et al. Prevalance and clinical features of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus (inlet patch). Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:745-9.
- Akbayır N, Alkim C, Erdem L, et al. Heterotopic gastric mucosa in the servical esophagus (inlet patch): endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:891-6.
- Yüksel I, Uskudar O, Koklu S, et al. Inlet patch: Association with endoscopic findings in the upper gastrointestinal system. Scand J Gastroenterol 2008;43:910-4.
- Savaş N, Akbaş E. Heterotopic gastric mucosa prevalence, clinical importance and associated endoscopic findings. Endoscopy Gastrointestinal 2014;22:60-3.
- Macha S, Reddy S, Rabah R, Thomas R, Tolia V. Inlet patch: heterotopic gastric mucosa-another contributor to supraesophageal symptoms? J Pediatr 2005;147:379-82.
- Georges A, Coopman S, Rebeuh J, et al. Inlet patch: clinical presentation and outcome in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:419-23.
- VonRahden BH, Stein HJ, Becker K, et al. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literaturereview and proposal of a clinicopathologic classification. Am J Gastroenterol 2004;99:543-51.
- Chong VH. Heterotopic gastric mucosal patch of the proximal esophagus. In: Pascu O, editor. Gastrointestinal Endoscopy. Croatia: InTech Publishing, 2011:125-48.
- Neumann WL, Lujan GM, Genta RM. Gastric heterotopia in the proximal oesophagus ("inlet patch"): Association with adenocarcinomas arising in Barrett mucosa. Dig Liv Dis 2012; 44:292-6.
- Rodríguez-Martínez A, Salazar-Quero JC, Tutau-Gómez C, et al. Heterotopic gastric mucosa of the proximal oesophagus (inlet patch): endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics in paediatric patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:1139-45.
- Akanuma N, Hoshino I, Akutsu Y, et al. Primary esophageal adenocarcinoma arising from heterotopic gastric mucosa: report of a case. Surg Today 2013;43:446-51.
- Lauwers GY, Mino M, Ban S, et al. Cytokeratins 7 and 20 and mucin core protein expression in esophageal cervical inlet patch. Am J Surg Pathol 2005;29:437-42.
- Weinstock MS, Simons JP, Dohar JE. Heterotopic gastric mucosa of the proximal esophageal (HGMPE) and its potential role in pediatric dysphonia and dysphagia. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2020;138:110271.
- Variend S, Howat AJ. Upper oesophageal gastric heterotopia: a prospective necropsy study in children. J Clin Pathol 1988;41:742-5.



Prematüre bebeklerde konjenital hipotiroidi ve nekrotizan enterokolit ilişkisi

Congenital hypothyroidism and necrotizing enterocolitis in infants born prematurely

© Burak CERAN, © Ufuk ÇAKIR, © Ali Ulaş TUĞCU, © Cüneyt TAYMAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Ankara

ÖZET • Giriş ve Amaç: Hipotiroidinin gastrointestinal sistem üzerine olumsuz etkisi vardır. Konjenital hipotiroidinin nekrotizan enterokolit ile ilişkisi bilinmemektedir. Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (< 1500 g) prematürelere konjenital hipotiroidi ve nekrotizan enterokolit ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza < 1500 g doğan prematüre bebekler retrospektif olarak dahil edildi. Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan gruplar nekrotizan enterokolit gelişimi, demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı. Ayrıca nekrotizan enterokolit olan ve olmayan gruplar tiroid fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya 26 konjenital hipotiroidi olan ve 600 konjenital hipotiroidi olmayan toplam 626 prematüre bebek (gestasyon haftası 28.1 ± 1.2 hafta, doğum ağırlığı 1056 ± 228 g) dahil edildi. Altı yüz yirmi altı bebekte nekrotizan enterokolit (evre ≥ 2) sıklığı %2.5 ($n = 16$) olarak tespit edildi. Konjenital hipotiroidi olan grupta gebelik haftası ve doğum ağırlığı (27.2 ± 0.9 hafta ve 1007 ± 208 g) konjenital hipotiroidi olmayan gruba (28.1 ± 1.2 hafta ve 1075 ± 221 g) göre anlamlı düşük bulundu (sırasıyla, $p < 0.001$, $p = 0.035$). Nekrotizan enterokolit gelişim sıklığı konjenital hipotiroidi olan ve olmayan gruplar arasında benzerdi (sırasıyla, %3.8, %2.5, $p = 0.415$). Diğer demografik ve klinik özellikler açısından gruplar arasında sonuçlar benzer saptandı ($p > 0.05$). Nekrotizan enterokolit olan ve olmayan gruplarda serbest tiroksin düzeyleri (sırasıyla: 1.08 ± 0.35 ng/dl ve 1.15 ± 0.26 ng/dl) ve tiroid stimulan hormon düzeyleri (sırasıyla: 3.9 ± 2.8 uIU/L ve 5.6 ± 4.5 uIU/L) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla, $p = 0.326$, $p = 0.061$). **Sonuç:** Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere konjenital hipotiroidi ile nekrotizan enterokolit gelişimi arasında ilişki tespit edilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Prematüre bebekler, konjenital hipotiroidi, çok düşük doğum ağırlığı, nekrotizan enterokolit

ABSTRACT • Background and Aims: Hypothyroidism negatively impacts the gastrointestinal system. Moreover, the effect of congenital hypothyroidism on necrotizing enterocolitis is unknown. This study aimed to determine the effect of congenital hypothyroidism on necrotizing enterocolitis in infants who were born prematurely and had very low birthweight (< 1500 g). **Materials and Methods:** This retrospective study included infants who were born prematurely and weighed < 1500 g. In addition to the demographic and clinical characteristics of the patients, the prevalence values of necrotizing enterocolitis between the congenital hypothyroidism and non-congenital hypothyroidism groups were compared. Results of the thyroid function tests were also compared between these groups. **Results:** A total of 626 premature infants (gestational age, 28.1 ± 1.2 weeks; birthweight, 1056 ± 228 g), including 26 with congenital hypothyroidism and 600 without congenital hypothyroidism, were enrolled in the study. The frequency of necrotizing enterocolitis (stage ≥ 2) was 2.5% ($n = 16$) among 626 infants. The gestational age and birthweight (27.2 ± 0.9 weeks and 1007 ± 208 g, respectively) of the congenital hypothyroidism group were significantly lower than those in the non-congenital hypothyroidism group (28.1 ± 1.2 weeks and 1075 ± 221 g, respectively) ($p < 0.001$, $p = 0.035$, respectively). The incidence of necrotizing enterocolitis was comparable between the congenital hypothyroidism and non-congenital hypothyroidism groups (3.8% and 2.5%, respectively, $p = 0.415$). Other demographic and clinical characteristics were also comparable ($p > 0.05$). In groups with and without necrotizing enterocolitis, no significant difference was detected on the levels of ft4 (1.08 ± 0.35 ng/dL and 1.15 ± 0.26 ng/dL, respectively) and thyroid-stimulating hormone (3.9 ± 2.8 uIU/L and 5.6 ± 4.5 uIU/L; $p = 0.326$ and $p = 0.061$, respectively). **Conclusions:** Our study did not find a relationship between congenital hypothyroidism and necrotizing enterocolitis development in infants who were born prematurely and had a very low birthweight.

Key Words: Premature infants, congenital hypothyroidism, very low birthweight, necrotizing enterocolitis

GİRİŞ

Nekrotizan enterokolit (NEK) özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA, < 1500 g) prematüre bebekler başta olmak üzere yenidoğan bebeklerin

en önemli gastrointestinal (Gİ) problemidir. Yaklaşık sıklığı %3-15 arasında olup tedaviye rağmen %15-30 oranında mortaliteye neden olabilmekte-

dir. NEK patogenezi birçok faktörle ilişkili olup tam olarak anlaşılammamıştır. Ana risk faktörü olan prematüriteye bağlı intestinal immatüriteye ek olarak, formula ile beslenme, konjenital kalp hastalığı, hipoksi, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği, kromozomal anomali, hipotansiyon, inotrop desteği, anemi, transfüzyon, gastroşizis, doğum asfiksisi, patent duktus arteriozus, sepsis, solunum sıkıntısı, polisitemi, hipoksik iskemik ensefalopati, koryoamniyonit, kan değişimi ve idiyopatik nedenler patogeneizde suçlanmaktadır. Prematürelere tiroid hormonlarının Gİ sisteme etkisi ve NEK ilişkisi konusunda bilgi yetersizdir (1).

Konjenital hipotiroidi (KH) tiroid hormon (TH) düzeylerinde eksiklik olarak tanımlanan, yenidoğanlarda ve özellikle de prematüre bebeklerde en sık görülen endokrin problemdir. Yenidoğan dönemindeki klinik belirtiler; aktivite azlığı, uykuya meyil, beslenme zorluğu, kabızlık ve uzamış sarılık şeklinde olabilir. Fizik muayenede kaba, miksödematöz yüz görünümü, kalın sesle ağlama, geniş ön fontanel, dil büyüklüğü, karında bombelik, göbek fıtığı ve hipotoni tespit edilebilir. Tanısı geciken ağır KH'li bebekler ilerleyen dönemlerde zeka geriliği, psikiyatrik bozukluklar, spastisite, yürüme ve koordinasyon bozuklukları açısından risklidirler (2,3). Hipotiroidizmin Gİ sistem motilite ve sindirim fonksiyonlarında bozukluklara neden olduğu erişkin çalışmalarında bildirilmiştir (4). Hipotiroidizme bağlı olarak bağırsak villusları kısalmır ve bağırsak duvarı (kas tabakası) kalınlaşma eğilimindedir, sonrasında bağırsak tonusu artar ve bağırsak motilitesi yavaşlar (5). Ayrıca, TH eksikliğine bağlı barsak periferik nöropatisi gelişir ve barsak motilitesinde azalmaya neden olur. Barsak motilitesinde meydana gelen azalma sonucunda barsakta bakteriyel aşırı çoğalma ve karın distansiyonu gelişebilir (6). Gastrointestinal matürasyonunu tamamlamış erişkin hastalarda TH'de azalma ile ciddi Gİ cerrahi sorunlar ve hayat ka-

litesinde azalma ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla, Gİ sistemin motilite sorunlarında TH bozuklukları sıklıkla klinisyenler tarafından değerlendirme gereği duyulmaktadır (4,5). Barsak gelişimini tamamlamadan doğan prematüre bebeklerde ise TH'nin Gİ üzerine olan etkisi konusu belirsizdir.

Hipotiroidizmin Gİ sisteme olan etkisi göz önüne alındığında muhtemel bir KH ve NEK ilişkisi söz konusu olabileceği düşünülmüştür. Prematürelere KH ve NEK arasındaki ilişki konusunda yeterli bilgi yoktur. Çalışmamızda ÇDDA prematüre bebeklerde KH ve NEK ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Çalışmamıza yenidoğan yoğun bakım ünitemizde (YYBÜ) Mayıs 2018 - Kasım 2020 tarihleri arasında yatarak izlenen ÇDDA'lı prematüre bebekler dahil edildi. Çalışma öncesinde T. C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Karar No: 160/2017) alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tıbbi verileri dosya taraması ile retrospektif olarak kayıt altına alındı.

Çalışma Protokolü

Maternal risk faktörleri ve annenin demografik özellikleri (gebelik haftası, anne yaşı, gebelik sayısı, ek hastalık ve doğum şekli) kaydedildi, doğumdan 24 saat önce betametazon alan annelerin bebekleri 'antenatal steroid uygulandı' olarak kabul edildi, gebelik haftası (GH) son adet tarihine göre tanımlandı, doğum ağırlığı (DA), 1. ve 5. dakika Apgar skorları, doğum sırasında agresif resüsitasyon ihtiyacı olup olmadığı, klinik veya kültür pozitif sepsis durumu, gebelik yaşına göre küçük bebekler olarak tanımlandı ve dosya verileri üzerinden kayıt altına alındı. Klinik veya kültür poziti-

tif sepsis tanımlaması uluslararası tanımlamalara uygun şekilde tanımlandı (7). Gebelik yaşına göre küçük bebekler ise, gebelik yaşına göre doğum ağırlığı < 10 persentil doğan bebekler olarak kabul gören uluslararası kılavuzlara göre tanımlandı (8).

Çalışmaya dahil edilen ÇDDA'lı prematüre bebeklerin YYBÜ izlemi sürecinde, tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) düzeyleri ünite protokolü gereği postnatal 5-7. günler içinde bakıldı. Bu süreden önce kaybedilen hastalar ve Gİ sistem anomalisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Serum TSH düzeyi > 20 uIU/L ile serum sT4 düzeyi < 0.7 ng/dl olması durumunda uluslararası kılavuzlara göre hasta KH olarak tanımlandı (2,9). Konjenital hipotiroidi tespit edilen hastalara L-tiroksin tedavisi 6 ile 15 mikrogram/kg/gün doz aralığında olacak şekilde başlandı. Tedavi sonrası serum sT4 ve TSH düzeyleri haftalık olarak değerlendirildi. Serum TSH düzeyi 1.7 - 5 uIU/L arası ve serum sT4 düzeyi 1 - 1.6 ng/dl arasında normal serum düzeyleri olacak şekilde tedaviler düzenlendi.

Hastalar KH olup medikal tedavi başlanan ve KH olmayan grup olarak iki gruba ayrıldı.

Serum sT4 ve TSH Düzeylerinin Ölçümü

Serum örneklerinden sT4 ve TSH düzeylerinin tespiti Roche e601 (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) analizörü ile elektrokemilüminesans immünoassay yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Testlerin fonksiyonel duyarlılığı 0.014 µIU/mL ve tespit etme limiti 0.005 uIU/ml idi. sT4 için varyasyon katsayısı (VK), sırasıyla 15.4 pmol/L ve 55.3 pmol/L konsantrasyonlarında %1.97 ve %2.98'di. TSH için VK'lar sırasıyla 3.4 µIU/mL ve 136 µIU/mL konsantrasyonlarda %2.64 ve %2.42'di.

Nekrotizan Enterokolit Evrelemesi

NEK evrelemesi için Bell sınıflandırması kullanıldı (Tablo 1) (10). Bu sınıflamaya göre evre ≥ 2 NEK olan hastalar NEK olarak tanımlandı.

Tablo 1 Bell Sınıflandırması

Evre I – Şüpheli NEK	
Evre IA	Hafif nonspesifik apne, bradikardi, letarji, hipotermi gibi sistemik bulgular Hafif gastrik retansiyon, abdominal distansiyon gibi intestinal bulgular Radyolojik bulgu yok
Evre IB	Evre IA bulguları ve kanlı gayta
Evre II – Kanıtlanmış NEK	
Evre IIA	Evre IA bulguları ve barsak seslerinde azalma ve abdominal hassasiyet Radyolojik olarak ileus, pnömotozis intestinalis
Evre II B	Evre IIA bulguları, hafif metabolik asidoz, hafif trombositopeni Abdominal hassasiyet, eritem gibi ciltte renk değişikliği veya sağ alt kadranda kitle Radyolojik olarak portal venöz gaz veya asit
Evre III – İleri NEK	
Evre IIIA	Evre IIB bulguları, ağır apne, hipotansiyon, bradikardi, solunum yetmezliği, ağır metabolik asidoz, koagülopati, nötropeni, anüri Karın muayenesinde belirgin distansiyon ve peritonit bulguları Radyolojik olarak ciddi asit bulguları
Evre IIIB	Klinik olarak ağır hasta, radyolojik olarak abdominal serbest hava

NEK: Nekrotizan enterokolit.

KH olan ve olmayan gruplar; demografik özellikler, tiroid fonksiyon testi (TFT) sonuçları ve NEK açısından karşılaştırıldı. Ayrıca NEK olan ve olmayan gruplarda sT4 ve TSH düzeyleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Dosya verileri bilgisayar ortamında sayısallaştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 İstatistiksel Paket programı kullanılarak yapıldı. Tespit edilen değerlerin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Sürekli değişkenler için t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenler için χ^2 testi veya Fisher exact testi uygulandı. Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum), ortalama \pm standart sapma ve sıklık olarak verildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Belirlenen çalışma tarihleri arasında verilerine

ulaşılacak ÇDDA 681 prematüre hastadan TFT çalışılmayan, 5 - 7. günlerden önce kaybedilen 51 hasta ve konjenital anomalisi olan 4 hasta çalışmadan dışlandı. 5 - 7 günden fazla yaşayan ve konjenital anomalisi olmayan 626 ÇDDA bebek (GH: 28.1 ± 1.2 hafta, DA: 1056 ± 228 g) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 626 hastanın 26'sı (%4.1) KH olup KH grubuna; 600 hasta (%95.9) ise KH olmayan gruba dahil edildi. Çalışma hastalarının içerisinde evre ≥ 2 NEK 16 (%2.5) hastada tespit edildi.

KH grubunda GH ve DA, KH olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla, $p < 0.001$ ve $p = 0.035$). Cinsiyet, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid tedavisi, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, sepsis ve NEK sıklığı gruplar arasında benzer idi ($p > 0.05$) (Tablo 2). NEK olan ve olmayan gruplar arasında sT4 (sırasıyla: 1.08 ± 0.35 ng/dl ve 1.15 ± 0.26 ng/dl) ve TSH düzeyleri (sırasıyla: 3.9 ± 2.8 uIU/L ve 5.6 ± 4.5 uIU/L) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla, $p = 0.326$, $p = 0.061$) (Tablo 3).

Tablo 2 Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan hastalarda özellikler

Demografik Özellikler ve Tiroid Fonksiyon Test Sonuçları	Konjenital Hipotiroidi Olan (n = 26)	Konjenital Hipotiroidi Olmayan (n = 600)	p
Gebelik haftası, hafta ^a	27.2 ± 0.9	28.1 ± 1.2	$< 0.001^*$
Doğum ağırlığı, g ^a	1007 ± 208	1075 ± 221	0.035^*
Erkek cinsiyet, ^b	11 (42.3)	307 (51.1)	0.058
1. dakika Apgar skoru, ^c	5 (2 - 6)	5 (1 - 7)	0.128
5. dakika Apgar skoru, ^c	7 (3 - 8)	8 (2 - 9)	0.195
Antenatal steroid tedavisi, ^b	16 (61.5)	411 (68.5)	0.806
Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, ^b	2 (7.6)	58 (9.6)	0.158
Sepsis, ^b	8 (30.7)	141 (23.5)	0.118
NEK (\geq evre 2), ^b	1 (3.8)	15 (2.5)	0.415

^aortalama \pm standart sapma, ^bn (%), ^cortanca (minimum-maksimum).

* $P < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

NEK: Nekrotizan enterokolit.

Tablo 3 Nekrotizan enterokolit olan ve olmayan hastalarda tiroid fonksiyon testleri

	NEK Olan (n = 16)	NEK Olmayan (n = 610)	p
sT4, ng/dl ^a	1.08 ± 0.35	1.15 ± 0.26	0.326
TSH, uIU/L ^a	3.9 ± 2.8	5.6 ± 4.5	0.061

^aortalama ± standart sapma

*P < 0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

NEK: Nekrotizan enterokolit, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon.

TARTIŞMA

Hipotiroidinin Gİ sisteme olan olumsuz etkisi bilinmektedir. Ancak Gİ sistemi immatür olan prematürelerde TH'larının Gİ sistem üzerine olan etkisi hakkında yeterli bilgi yoktur. Çalışmamızda, KH olan ve olmayan gruplar arasında NEK sıklığı açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca NEK olan ve olmayan hastalarda sT4 ve TSH düzeyleri benzer bulundu.

TH'ları, merkezi sinir sisteminin normal büyümesi ve olgunlaşması için gereklidir. Konjenital hipotiroidizm, anormal nörogelişim ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Nörogelişimsel sorunun en ciddi şekli kretinizm olup, ciddi zekâ geriliği, sağrlık, spastik dipleji ve şaşılığa neden olabilir. Prematüre bebeklerde hem KH sıklığında artış hem de prematüritenin getirdiği nörogelişimsel sorunlar ciddi nörolojik sekellere neden olabilir. TH'larının sadece nörolojik gelişim üzerinde değil, somatik büyüme, solunum ve kardiyovasküler sistemler üzerinde de etkileri vardır. Ancak proflaktik TH verilmesinin respiratuvar distres sendromuna etkisi olmayıp, nörogelişim üzerine etkisi bilinmektedir (11,12).

TH'larının Gİ sistem üzerine de etkileri vardır. Hipotiroidizmde en sık görülen Gİ semptomlar kabızlık ve anoreksidir. Hipertiroidizmde ishal ve iştah artışı sıklıkla görülür. TH'larının mide boşalma süresi ve Gİ geçiş süresi üzerindeki etkileri tartışmalıdır (13). Ayrıca hipotiroidizm, bağırsak villuslarında kısalma, bağırsak duvarında (kas

tabakası) kalınlaşma, bağırsak tonusunda artış ve bağırsak motilitesinde azalmaya neden olabilir (14). Prematürelerde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan NEK'in patogenezinde suçlanan bazı faktörler vardır. Bunlar immatür barsak motilitesi, bağırsak geçiş süresinde uzama, transmural bağırsak inflamasyonu ve bunlara bağlı intestinal bakteriyel penetrasyon ve invazyondur (1,15,16). TH'larının Gİ sistem üzerine etkisi düşünüldüğünde KH, NEK üzerine potansiyel bir olumsuz etkiye sahip olabilir.

Bu amaçla planladığımız çalışmamızda KH olan ve olmayan gruplar arasında NEK sıklığı açısından fark tespit edilmemiştir. Ayrıca NEK olan ve olmayan gruplarda sT4 ve TSH düzeyleri benzer bulunmuştur. KH'nin NEK üzerine etkisi konusunda halen yeterli veri yoktur. Bir hayvan çalışmasında TH'larının üst Gİ sistemde motiliteyi hızlandırdığı ve geçiş süresini kısalttığı gösterilmiştir (13). Amer ve ark. term doğup indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle tedavi edilen bir hastada T4 düzeyinin düşük ve TSH düzeyinin yüksek olduğunu bulmuştur. KH tanısı alan bu hastada, ek olarak NEK semptomları da tespit edilmiştir. L-tiroksin tedavisi başlanıp normal serum T4 ve TSH düzeyleri elde edilince NEK semptomlarının gerilediği belirtilmiştir (17). Hipotiroidiye bağlı NEK semptomları oluştuğunda hipotiroidi tedavisi ile NEK semptomları azalabilir ancak TH vermek NEK oluşumunu engellemeyebilir (17). Dolayısıyla KH'de, NEK klinik bir sonuç olabilir (11,17). Bununla birlikte, Karp ve ark. deneysel hayvan çalışmasında

tiroksin enjeksiyonunun NEK üzerine etkisi olmadığını göstermiştir (18). Yine Noel ve ark. 43 ileri evre NEK'li hastaları inceledikleri retrospektif bir çalışmada 3 vakada KH saptamışlar ve tiroid ile ilgili fonksiyonel problemlerin NEK olasılığını artırdığını belirtmişlerdir (19).

Doğum haftası > 36 olan ve 14 NEK hastası yenidoğan vaka serisinde ise 2 hastada hipotiroidi tespit edildiği rapor edilmiş ve bu iki vakada tiroid agenezisi tespit edildiği belirtilmiştir. Terme yakın olan bu hasta grubunda KH'nin NEK açısından potansiyel risk oluşturduğu sonucu çıkarılmıştır (6). Doğum haftası 24 - 40 hafta arası olan 43 bebeği inceleyen çalışmada ise KH olan grupta NEK sıklığında artış tespit edilmiştir (19). Bizim KH hastalarımızda ise tiroid dokuları görüntüleme yöntemi ile doğrulanmıştır. Hastalarımızdaki KH nedeni prematürelde sıklıkla görülen prematürenin geçici hipotiroksinemisine bağlı olabilir (2). Literatürde term ve terme yakın bebeklerdeki KH ve NEK ilişkisini araştıran çalışmalarda bir ilişki saptansa da, özellikle Gİ sistemi daha immatür olan hasta popülasyonumuzda KH ve NEK ilişkisinin değerlendirilmesi oldukça zorlaşmaktadır.

Prematürel NEK tanısını en sık 14 - 21 gün aralığında almaktadır (1). KH genellikle ilk 7 - 10 günde içerisinde tanı almakta ve tedavi edilmektedir. Dolayısıyla hipotiroidi kliniği oluşmadan ve belki de NEK'e neden olmadan KH tedavi edilmektedir (2). Sonuçta prematürelde NEK, KH'den bağımsız birincil olarak prematürite ve düşük doğum ağırlığına bağlı gelişmektedir. KH olan hastalarımız erken tanı alıp, L-tiroksin tedavisi NEK gelişmeden önce başladığı için KH'nin, NEK açısından risk teşkil etmediği sonucuna varmış olabiliriz. Bu yüzden, tanı konulmamış KH vakaları NEK açısından riskli olabilir (17). Klinik uygulamada KH vakalarını tedavisiz bırakmak söz konusu olamayacağından KH ve NEK ilişkisini hayvan çalışmalarıyla ya da geç tanı alan KH vakalarında

NEK gelişimini inceleyerek araştırmak mümkün olabilir.

Çalışma hastalarımızdan KH grubunda 1 hasta NEK tanısı almıştır. Hastamız KH tanısını 7. günde aldıktan sonra tedavi başlanmıştır. İzlemede serum TH düzeyleri normal düzeylerde iken hasta 16. günde evre 2 NEK tanısı almıştır. Postnatal 23. günde NEK kliniği düzelmiştir. NEK kliniği sırasında TH düzeylerinin kontrolünde normal aralıkta oldukları tespit edilmiştir. Bu vakamız ileri evre NEK olan evre 3'e ilerlememiş ve komplikasyon gözlemlenmemiştir. Bu seyir evre 2 NEK'in doğal seyrine uymaktadır ve KH olması kliniğini kötüleştirmediğini göstermiştir. Yalnız sadece bir KH olup NEK olan vaka üzerinden NEK ve KH ilişkisini değerlendirmek uygun değildir. Literatürde KH olup NEK olan vakalar incelendiğinde bu hastaların NEK kliniklerinin olağandışı seyirlerinin olmadığı ve ciddi Gİ komplikasyonlarla seyretmediği görülmektedir (6,19). Bu sonuçlara göre, TH düzeyleri NEK sürecinde normal aralıkta olduğu için NEK komplikasyonlarında bir ilerleme söz konusu olmayabilir. Konjenital hipotiroidi olup NEK olan hastaların sayıca fazla olduğu vakaların değerlendirildiği çalışmalar NEK ve KH ilişkisi konusunda daha anlamlı bilgiler verebilir.

Ayrıca sonuçlarımızda NEK olan ve olmayan gruplarda sT4 ve TSH düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Kuint ve ark. ≤ 34 GH olan 34 prematüre bebekte sonuçlarımıza benzer şekilde T4 düzeyini NEK grubunda daha düşük tespit etse de bu düşüklük kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (20). Düşük T4 düzeyleri prematürelde bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama, prematüre retinopatisi ve NEK gibi birleşik morbiditeleri arttırabilmektedir (21). Williams ve ark.'nın 23 - 34 hafta arasında doğan 780 bebeği içeren çalışmasında düşük T4 düzeylerinin NEK ile negatif ilişkisi olduğu gösterilmiştir (22). Çalışmamızda bu ilişkinin gösteri-

lememesinin nedeni hasta sayımızın daha düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın retrospektif olması, tek merkezli olması, konjenital hipotiroidi ve NEK hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Dolayısıyla sonuçlarımız genelleştirilemez.

Ayrıca TFT'yi etkileyebilecek cilt üzerine iyot kullanımını konusunda verilere sahip değildik.

Prematürelere immatür bağırsak sistemi, TH'larının GI sistem üzerine etkisi ve diğer term yenidoğanlara oranla prematürelere KH sıklığında artış olduğu düşünülürse KH ve NEK ilişkisi muh-

temeldir. Ancak sonuçlarımızda KH ile NEK ilişkisi gösterilememiştir. NEK olan hasta sayımızın düşük olması nedeniyle hipotezimizin doğruluğunu ispat etmek için daha geniş vaka serisini içeren klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul: T. C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Karar No: 160/2017) alındı.

Çıkar Çatışması ve Finans: Yazarların çalışmayla ilgili herhangi bir mali ya da çıkar çatışması yoktur. Çalışmayı destekleyen organizasyon ve herhangi bir finansal ilişki yoktur.

KAYNAKLAR

- Ergenekon E, Tayman C, Özkan H. Türk Neonatoloji Derneği. Nekrotizan enterokolit tanı, tedavi ve korunma rehberi. 2021;1:48.
- Kurtoğlu K, Özön A, Tekin N, Şıklar Z, Gülcan H, Kara C, Taştekin A, Demir K, Evliyaoglu O, Koç E. Türk Neonatoloji Derneği. Gebelikte tiroid hastalıklarının yenidoğana etkileri ve TSH yüksekliği olan bebeğe yaklaşım. 2020;1-10.
- Köse Cetinkaya A, Kahvecioğlu D. Nucleated red blood cell levels in the diagnosis of patients with indirect hyperbilirubinemia. Minerva Pediatr 2021;Apr 15. Epub ahead of print.
- Yaylali O, Kirac S, Yılmaz M, et al. Does hypothyroidism affect gastrointestinal motility? Gastroenterol Res Pract 2009;2009:529802.
- Nakazawa N, Sohda M, Ogata K, et al. Thyroid hormone activated upper gastrointestinal motility without mediating gastrointestinal hormones in conscious dogs. Sci Rep 2021;11:9975.
- Maayan-Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. J Perinatol 2004;24:494-9.
- Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. Pediatr Crit Care Med 2014;15:523-8.
- Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 1963;32:793-800.
- American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics 2006;117:2290-303.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg 1978;187:1-7.
- Korkmaz L, Akın MA, Güneş T, et al. Unusual course of congenital hypothyroidism and route of the L-thyroxine treatment in a preterm newborn. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2014;6:177-9.
- Çakır U, Tayman C. The effect of thyroid functions on osteopenia of prematurity in preterm infants. J Pediatr Endocrinol Metab 2019;32:65-70.
- Nakazawa N, Sohda M, Ogata K, et al. Thyroid hormone activated upper gastrointestinal motility without mediating gastrointestinal hormones in conscious dogs. Sci Rep 2021;11:9975.
- Tenore A, Fasano A, Gasparini N, et al. Thyroxine effect on intestinal Cl⁻/HCO₃⁻ exchange in hypo- and hyperthyroid rats. J Endocrinol 1996;151:431-7.
- Tayman C, Çakır U. Do different blood groups affect the development of necrotizing enterocolitis? Med J SDU 2019;26:382-8.
- Çakır U, Tayman C, Yarci E, et al. Novel useful markers for follow-up of necrotizing enterocolitis: endocan and interleukin-33. J Matern Fetal Neonatal Med 2020;33:2333-41.
- Amer T, David R, Oberfield SE. Necrotizing enterocolitis and hypothyroidism in a newborn infant: treatment with intravenous L-thyroxine. Am J Perinatol 1994;11:30-2.
- Karp WB, Robertson AF, Kanto WP Jr. The effect of hydrocortisone, thyroxine, and phenobarbital on diamine oxidase activity in newborn rat intestine. Pediatr Res 1987;21:368-70.
- Noel Y, Zak Y, Yurman S, Feldman M. Neonatal hypothyroidism, necrotizing enterocolitis. Do they appear together? Early Human Development 2008;84:121-2.

20. Kuint J, Sack J, Maayan-Metzger A. Early blood thyroxine concentration and necrotizing enterocolitis in premature infants. *Acta Paediatr* 2008;97:304-7.
21. Yoon SA, Chang YS, Ahn SY, Sung SI, Park WS. Incidence and severity of transient hypothyroxinaemia of prematurity associated with survival without composite morbidities in extremely low birth weight infants. *Sci Rep* 2019;9:9628.
22. Williams FL, Ogston SA, van Toor H, Visser TJ, Hume R. Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5954-63.



Kronik ishalin nadir bir nedeni; geç tanıli abetalipoproteinemi

A rare reason for chronic diarrhea; late diagnosed abetalipoproteinemia

Reyhan GÜMÜŞTEKİN¹, Nafiye URGANCI², Banu YILMAZ³

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Gastroenteroloji Kliniği, ³Patoloji Kliniği, İstanbul

Abetalipoproteinemi otozomal resesif geçişli, hayatın ilk yıllarında büyüme geriliği ve ishal ile seyreden lipoprotein metabolizma bozukluğuna bağlı bir hastalıktır. Büyüme geriliği ve aralıklı ishal yakınması ile 13 yaşında, geç tanı alan abetalipoproteinemili olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kronik ishal, abetalipoproteinemi, düşük LDL, apo

Abetalipoproteinemia is an autosomal recessive disorder characterized by growth retardation and diarrhea due to lipoprotein metabolism disorder in the first years of life. A case with late diagnosis of abetalipoproteinemia at the age of 13 with complaints of growth retardation and intermittent diarrhea was presented due to its rare occurrence.

Key Words: Chronic diarrhea, abetalipoproteinemia, low LDL, apo B

GİRİŞ

Abetalipoproteinemi çok nadir görülen (< 1/100.000) otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır (1). Kromozom 4q23'de yer alan mikrozomal trigliserit transfer protein (MTTP) mutasyonu bu proteinin fonksiyon kaybı ve hastalığın klinik bulgularından sorumludur (1,2). Endoplazmik retikulum enzim proteini disülfid ile bir heterodimer oluşturan MTTP'nin büyük alt birimini (894 amino asit içeren bir 97-Kda proteini) kodlayan bu gendeki iki mutasyon hastalığa neden olmaktadır (2). Ayrıca MTTP apoprotein B (apo B) ile plazmada yağların taşınabilmesi için düşük yoğunluklu lipoproteinler

(LDL), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ve şilomikronlar haline getirilmesinden de sorumludur (3,4). Apo B, lipitlerin karaciğer ve enterositler, kanda trigliserit taşınmasından sorumlu olan lipoprotein komplekslerinin karaciğer ve bağırsaktan salgılanması için gereklidir (5).

Serumda apo B içeren lipoprotein yokluğu, jejunal enterositler içinde yağ birikimine, yağ malabsorpsiyonuna ve yağların barsaktan transportunda ciddi yetersizliğe neden olması nedeniyle serum trigliserit ve kolesterol düzeyleri çok düşük saptanır (4,5).

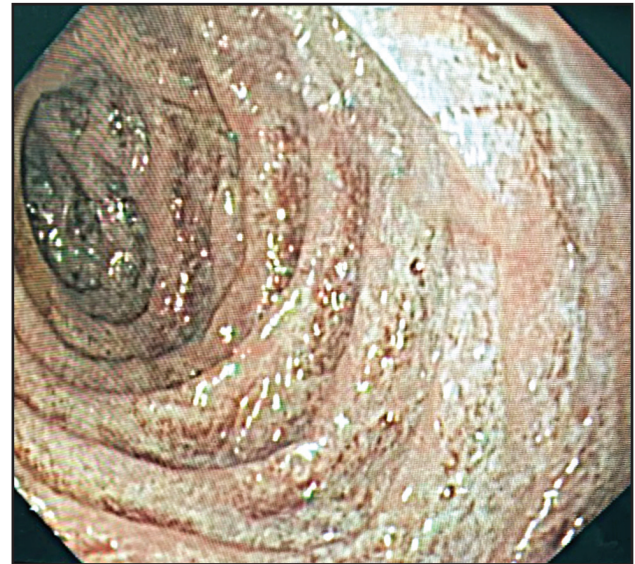
Abetalipoproteinemili hastalar çeşitli klinik bulgularla başvurabilir. Heterozigot olgularda klinik ve laboratuvar bulgular görülmez. Homozigot olgularda ise bulgular infantil dönemde başlamaktadır (6-8). Çocuklar genellikle doğumda asemptomatik olmakla birlikte infant döneminde büyüme-gelişme geriliği, ishal, steatore gibi gastrointestinal sistem bulguları gelişebilmektedir (9). Lipit malabsorbsiyonundan dolayı serum lipit seviyeleri düşük saptanmaktadır (3). Geç çocukluk çağında veya adolesan dönemde, abetalipoproteinemi saptanan hastalarda vitamin E ve beta-karoten gibi yağda çözünebilir vitamin eksikliğine bağlı çocukluk pigmenter retinopatisi, ataksik nöropati, akantositoz ve hepatik steatoz, fibrozis ve siroz da görülebilmektedir (3,4,10).

Bu olgu sunumunda; büyüme-gelişme geriliği, ishal yakınmaları ile başvuran ve nadir görülen abetalipoproteinemi tanısı ile izlenen adolesan olgu irdelenmiştir.

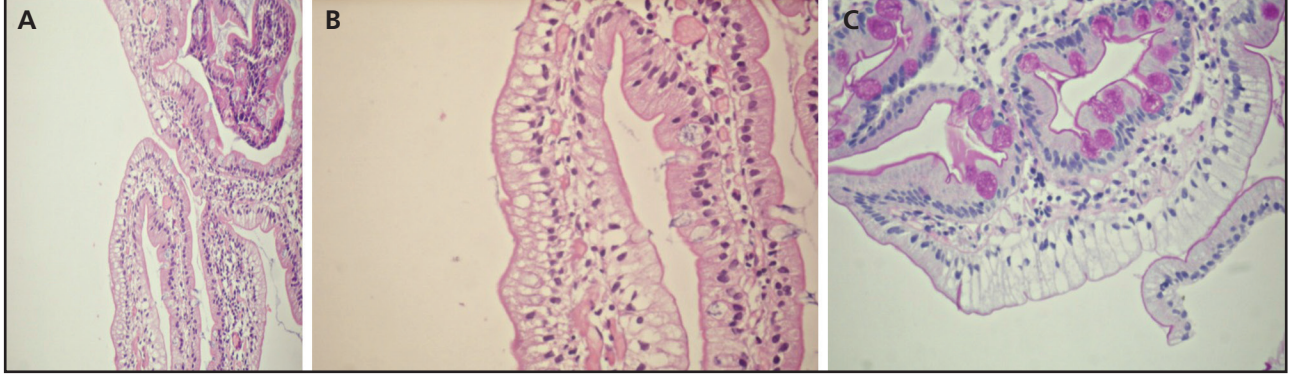
OLGU SUNUMU

On üç yaşında erkek hasta; doğumdan itibaren yetersiz kilo alımı, büyüme geriliği, aralıklı ishal, iştahsızlık ve 3 gündür devam eden karın ağrısı nedeni ile getirildi. Anne babası akraba olmayan olgunun fizik incelemesinde vücut ağırlığı 25 kg (z skoru: -3.21) ve boy 130 cm (z skoru: -3.51) idi. Karında distansiyon dışında diğer sistem bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 10.6 g/dl (N: 11 - 16), lökosit sayısı 6810/mm³ (N: 4500 - 10500), nötrofil sayısı 3170/mm³ (N: 1780 - 5380), trombosit sayısı 257000/mm³ (N: 180 - 400000), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) 1.5 idi. Aspartat aminotransferaz (AST): 64 IU/L (N: 0 - 40), alanin aminotransferaz (ALT): 61 IU/L (N: 0 - 40), kolesterol 50 mg/dl (N: 45 - 182 mg/dl) ve trigliserit 40 mg/dl (N: 32 - 99 mg/dl) idi. İmmünglobulin (Ig) A, M, G düzeyleri normal, doku transglutaminaz IgA ve IgG negatif saptandı. Dışkıının biyokimyasal incelemesinde yağ stea-

tokrit testi pozitif olan olgunun, periferik yaymasında eritrositlerde yoğun akantositoz gözlemlendi. Lipid elektroforezinde şilomikron, çok düşük dansiteli lipoprotein seviyeleri ölçülemeyecek kadar düşük saptandı. Üst gastrointestinal endoskopide, tüm duodenum mukozası ödemli, düzensiz, beyaz görünümde (Resim 1) idi. Duodenumdan alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde, villuslarda enterosit sitoplazmasında belirgin vakuolizasyon ve lipid birikimi gözlemlendi (Resim 2). Histopatolojik tanı yaygın intraepitelyal lipid birikimi gösteren duodenum mukozası olarak belirtildi. Bu bulgularla abetalipoproteinemi tanısı konulan hastaya 800 Ü/gün E vitamini, 15000 Ü/gün A vitamini, 600000 Ü i.m D vitamini ve orta zincirli trigliserit içeren diyet başlandı. Takibinde hastanın şikayetlerinde gerileme oldu, göz muayenesinde özellik saptanmadı, nörolojik muayenede hafif derin tendon reflekslerinde kayıp dışında özellik saptanmadı. Aileye önerilmekle birlikte mikrozomal trigliserit transfer protein (MTTP) mutasyonu gönderilemedi. İshallerinde belirgin azalma gözlemlendi. Halen kilo almaya ve diyet tedavisine devam eden olgu aralıklarla izlenmektedir. Olgu sunumu için gerekli kişilerden yazılı onam alınmıştır.



Resim 1 Duodenum mukozası ödemli, hiperemik, beyaz görünümde.



Resim 2 A. Duodenum villus döşeyici epitelinde intrasitoplazmik yağ vakuolizasyonu (H&E, x20). B. Duodenum villus döşeyici epitelinde intrasitoplazmik yağ vakuolizasyonu, H&E, X40. C. Duodenum villus döşeyici epitelinde intrasitoplazmik yağ (PAS negatif) vakuolizasyonu, (PAS, X40).

TARTIŞMA

Abetalipoproteinemi nadir görülen, plazmada apo B içeren lipidlerin yokluğu ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Abetalipoproteinemi, doğumdan itibaren gözlenen ciddi yağ malabsorpsiyonu ve apo B içeren lipoprotein yokluğu ile ilişkilidir. İnce barsakta mikrozomal trigliserit transfer protein (MTTP) mutasyonuna bağlı olarak MTTP fonksiyon kaybı ve plazma apolipoprotein B eksikliği hastalığın bulgularından sorumludur (2). Tüm dünyada 50'den fazla vaka bildirilmiştir (10). Literatürde ülkemizde az sayıda vaka bildirilmiştir (4,11,12). Abetalipoproteinemili hastaların çoğunluğuna 2. ve 4. dekatta tanı konulmakta olup, çok azına ilk dekatta tanı konulmaktadır (9). Erken tanı olguların tedaviye yanıtı zayıf olması nedeniyle veya geç bulgu vererek tanı alması geciken ve bu nedenle, uzun süre tedavi uygulanmayanlarda yağda eriyen vitamin eksikliği ve bunlara bağlı morbidite görülebilir (4). Serum kolesterol, trigliserid, fosfolipid düzeylerinin düşük olması, lipid elektroforezinde çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve şilomikron bandlarının görülmemesi ve eritrositlerde akantositoz varlığı ile tanı konulur. Apo B içeren tüm lipoproteinler serumda düşük saptanır (4,5).

Hastalar çoğunlukla büyüme geriliği, lipid malabsorpsiyonu bulgularıyla başvururlar (4). Doğumda genellikle asemptomatik olan olgular infant döneminde steatore ve batın distansiyonu gibi gastrointestinal bulgular ile başvurabilirler, sıklıkla da büyüme-gelişme geriliğine sekonder olarak tanı konulmaktadır (3). Olgumuz da literatür verilerine benzer ishal ve karın şişliği ile getirildi.

Çocukluk çağının ilerleyen dönemlerinde yağda eriyen vitamin eksikliği başta demiyelinizasyon olmak üzere çeşitli klinik nörolojik bulgulara neden olmaktadır. En sık bildirilen klinik bulgu spinoserebellar ataksi, nöropati, miyopatidir (4,5-8). Vitamin E eksikliği daha geç dönemde nöromusküler anormallik gelişmesine ve derin tendon reflekslerinin kaybına neden olur (8,10). Abetalipoproteineminin göz bulguları; renk körlüğü veya retinitis pigmentosadır (9). E vitamini tedavisi ile lezyonlardaki ilerlemeler azalır (9). Kseroftalmi ve korneal ülserasyon ise daha çok A vitamini eksikliğine bağlıdır (1,4,5,8).

Bizim olgumuzda büyüme-gelişme geriliği ile düşük serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri görülmeyle birlikte, kliniğimize başvurup tanı alana kadar herhangi bir tedavi uygulanmamasına karşın derin tendon reflekslerinde hafif azalma dışında patolojik bulgular saptanmadı.

Abetalipoproteinemili hastaların bir kısmında karaciğerde yağlanma, hepatomegali bildirilmiştir (10). Karaciğer enzimlerinde yükselme, karaciğerde yağlanma ve santral obezite MTTP gen mutasyonu ile ilişkilidir (1). Karaciğer hastalığının siroza ilerlemesi ve nakil gereksinimi nadirdir (4,8). Olgumuzun fizik muayenesinde hepatosplenomegali saptanmadı, tetkiklerinde karaciğer enzim düzeyleri normal ve batın ultrasonografide karaciğer parankimi normal saptandı.

Periferik yaymada görülen akantositoz tanı koyulmadı oldukça yararlı ve en erken laboratuvar bulgusudur (1). Periferde eritrositlerin %50 veya daha fazlası akantosit şeklinde görülür (1). Anemi hemolize bağlı olarak ortaya çıkar (1,8). Bizim olgumuzda da eritrositlerde yoğun akantositoz izlendi.

Abetalipoproteinemili hastalara benzer şekilde kanda düşük kolesterol düzeyleri ile birlikte steatore, çölyak hastalığında da görülmektedir (9). Bu olgularda endoskopi yapılarak ince bağırsak mukosa biyopsilerinin incelenmesi önemlidir. Olgularda morfolojik olarak villus yapısı normal olmakla birlikte, enterositlerde yağ vakuelleri görülmektedir (3,10). Olgumuzun ince bağırsak biyopsisinde de villusları doğal, ancak enterositlerde yağ vakuelleri görüldü.

Abetalipoproteinemi tedavisinde yüksek protein, düşük yağ diyeti (~15 g/gün), yağda çözünen vitamin desteği, uzun zincirli yağ asitlerinin sınırlandırılması, orta zincirli trigliseridlerden zengin beslenme önerilmektedir (3,4,6). Uzun süren yüksek

doz vitamin E (2400 - 12000 IU) replasmanının, nörolojik komplikasyonların gelişimini geciktirdiği veya engellediği ayrıca nöropatiyi durdurabildiği bildirilmektedir (1). Vitamin A (100 IU/kg/gün - 400 IU/kg/gün) ve vitamin D (1000 mg/gün) yanı sıra folat ve demir desteği unutulmamalıdır (1). Yağda çözünen vitamin düzeylerinin toksisitelelerinden kaçınmak için kan düzeyleri aralıklı ölçülmelidir. Prognozu etkileyen faktörler arasında; tanı yaşı, erken tedavi başlanması, karaciğer, kalp ve kas tutulumu bulunmaktadır (6). Erken yaşta tanı, fenotipin daha ağır ve prognoz daha kötü olduğunu gösterir (9).

Yağda eriyen vitaminler yüksek dozda başlanmaz ise ilk dekatta nörolojik ve göz komplikasyonlarının gelişebileceği bildirilmektedir (6). Bizim olgumuzun diyetine yağda eriyen vitaminler eklendi ve orta zincirli yağ asidi ağırlıklı beslenme düzenlendi.

Abetalipoproteinemi, nadir görülür. Erken tanı ve uygun tedavi ile yağda eriyen vitaminlerin eksikliğine bağlı komplikasyonların gelişmesi önlenebilir. Bu nedenle kronik ishal yakınması ile başvuran olgularda ayırıcı tanıda abetalipoproteinemi yer almalı ve plazma lipid düzeyleri ve lipid elektroforezi ve endoskopi ile histopatolojik ince bağırsak incelemesi yapılmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Ayrıca bu çalışmada herhangi bir kişi, kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;8:19.
2. Pons V, Rolland C, Nauze M, et al. A severe form of abetalipoproteinemia caused by new splicing mutations of microsomal triglyceride transfer protein (MTTP). *Human Mutation* 2011;32:751-9.
3. Isa HM, Mohamed AM. Abetalipoproteinemia: three case reports, a novel microsomal triglyceride transfer protein gene mutation and a literature review. *J Clin Case Rep* 2016;6:9
4. Uslu N, Gurakan F, Yüce A, Demir H, Taruđi P. Abetalipoproteinemia in an infant with severe clinical phenotype and a novel mutation. *Turk J Pediat* 2010;52:73-7.

5. Rampoldi L, Danek A, Monaco AP. Clinical features and molecular bases of neuroacanthocytosis. *J Mol Med* 2002;80:475-91.
6. Erdur CB, Güzin Y. Çocuklarda hipolipidemiler. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2016;61:1-8.
7. Seckeler MD, Linden J. Maternal abetalipoproteinemia resulting in multiple fetal anomalies. *Neonatology* 2008;94:310-3.
8. Tarugi P, Aversa M, Di Leo E, et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis* 2007;195:19-27.
9. Rashtian P, Sani MN, Jalilian R. A male infant with abetalipoproteinemia: A case report from Iran. *Middle East J Dig Dis* 2015;7:181-4.
10. Najah M, Youssef SM, Yahia HM, et al. Molecular characterization of Tunisian families with abetalipoproteinemia and identification of a novel mutation in MTTP gene. *Diag Pathol* 2013;8: 54.
11. Ozsoylu S, Kocak N, Gürakar F, Renda N. Abetalipoproteinemia: a case report. *Turk J Pediatr* 1985; 27:231-6.
12. Selimoğlu MA, Eşrefoğlu M, Gündoğdu C, Kılıç A. Abetalipoproteinemia: a case report. *Turk J Pediatr* 2001;43:243-5.



Clostridium difficile enfeksiyonuna eşlik eden protein kaybettiren enteropati olgusu

Protein-losing enteropathy associated with Clostridium difficile infection: A case report

● Gizem ADAN¹, ● Nafiye URGANCI², ● Ayşe Ayşim ÖZAĞARI³, ● Merve USTA¹

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ²Çocuk Gastroenterohepatoloji Kliniği, ³Patoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET • Protein kaybettiren enteropati, plazma proteinlerinin lenfatik obstrüksiyon, sağ kalp basıncının arttığı kalp hastalıkları ve gastrointestinal sistemden kaybı ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Primer intestinal lenfanjiyektazi protein kaybettiren enteropatinin en sık nedeni olmakla birlikte Giardia intestinalis, Clostridium difficile gibi pek çok parazitik enfeksiyonlar, inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak, malignite, kardiyak hastalıklar ve kollajen doku hastalıklarının protein kaybettiren enteropatiye neden olduğu bilinmektedir. Clostridium difficile antibiyotik ilişkili kolitinin en önemli enfeksiyonlarından biri olup semptomatik ya da asemptomatik olabilir. Sulu ishal, karın ağrısı sık klinik bulgu iken bazı olgularda barsak duvarının enflamasyonu ve kolon lümeninin içerisine albümin sızması ile ilişkili olarak hipoalbuminemi ve ödem diğer klinik bulguları oluşturmaktadır. Bize antibiyotik kullanımı sonrası ishal, ödem kliniği ile başvuran, laboratuvar ve histopatolojik olarak lenfanjiyektazi ile uyumlu saptanan olgu, protein kaybettiren enteropati olarak değerlendirildi. Az sayıda literatürde Clostridium difficile enfeksiyonuna bağlı protein kaybettiren enteropati geliştiği bildirildiğinden bu olgu sunulmak istendi.

Anahtar Kelimeler: Protein kaybettiren enteropati, Clostridium difficile, alfa1 antitripsin, lenfanjiyektazi

ABSTRACT • Protein-losing enteropathy is a rare disease characterized by lymphatic obstruction, heart disease with increased right heart pressure, and loss of proteins through the gastrointestinal tract. Although primary intestinal lymphangiectasia is the most common cause of protein-losing enteropathy, many parasitic infections such as Giardia intestinalis, Clostridium difficile, inflammatory bowel diseases, celiac diseases, malignancies, cardiac diseases, and collagen tissue diseases cause protein-losing enteropathy. Clostridium difficile is one of the most important causes of antibiotic-associated colitis, and it can be either symptomatic or asymptomatic. Although watery diarrhea and abdominal pain are common clinical findings, in some cases, hypoalbuminemia and edema are other clinical findings associated with inflammation of the intestinal wall and albumin leakage into the lumen of the colon. The patient who presented to us with diarrhea and edema after using antibiotics, their case was found to be laboratory and histopathologically compatible with lymphangiectasia, and it was evaluated as protein-losing enteropathy. Here, we present this case because of the scant reports of protein-losing enteropathy caused by Clostridium difficile infection.

Key Words: Protein-losing enteropathy, Clostridium difficile, alpha1 antitrypsin, lymphangiectasia

GİRİŞ

Protein kaybettiren enteropati (PKE), plazma proteinlerinin lenfatik obstrüksiyon, sağ kalp basıncının arttığı kalp hastalıkları ve gastrointestinal sistemden kaybı ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır (1). Sıklığı bilinmemektedir. Primer intestinal lenfanjiyektazi PKE'nin en sık nedeni ol-

makla birlikte Giardia intestinalis, Clostridium difficile (C. difficile) gibi pek çok parazitik enfeksiyonlar, inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak, malignite, kardiyak hastalıklar ve kollajen doku hastalıklarının PKE'ye neden olduğu bilinmektedir (2-5).

Tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olan antibiyotik ile ilişkili ishal olgularının %15 - 30'undan *C. difficile* sorumlu tutulmaktadır (6). *C. difficile* antibiyotik ilişkili kolitin en önemli enfeksiyonlarından biri olup semptomatik ya da asemptomatik olabilir. Sulu ishal, karın ağrısı sık klinik bulgu iken bazı olgularda barsak duvarının enflamasyonu ve kolon lümeninin içerisine albümin sızması ile ilişkili olarak hipoalbüminemi ve ödem diğer klinik bulguları oluşturmaktadır (7).

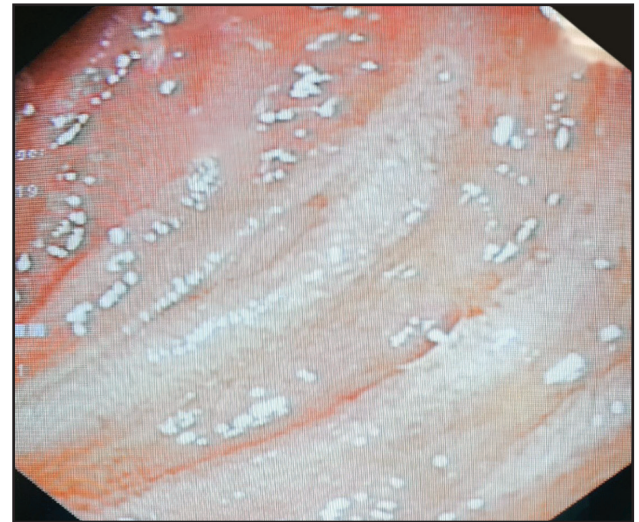
Az sayıda literatürde *C. difficile* enfeksiyonuna bağlı PKE geliştiği bildirildiğinden (4,5) bu olgu sunulmak istendi.

OLGU SUNUMU

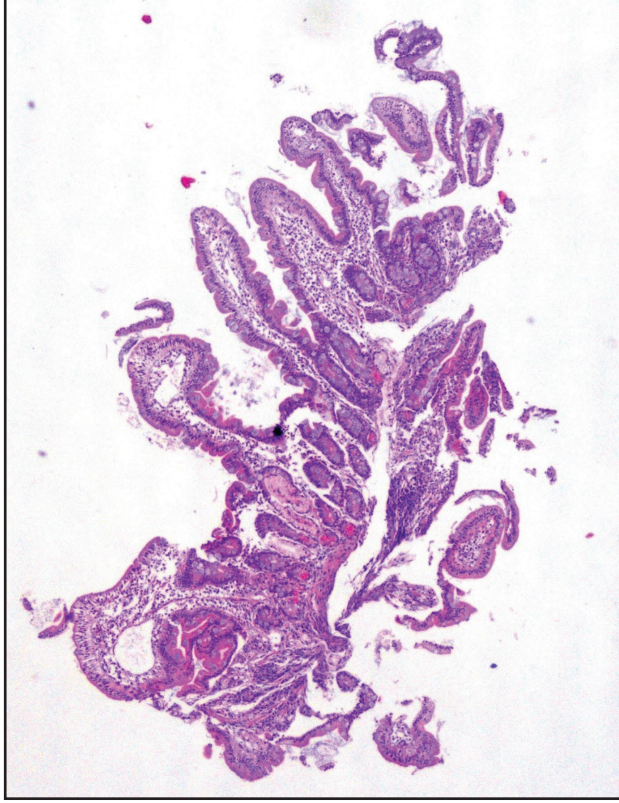
Dokuz aylık erkek çocuk (AÖ), ishal, ateş, burun akıntısı, göz çevresinde ve bacaklarda şişme yakınması ile getirildi. Öyküsünde üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile bir hafta önce ampisilin-sulbaktam tedavisi aldığı ve günde 7 - 8 kez bol sulu ishalden iki gün sonra göz kapaklarında ve bacaklarında şişmesinin olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde özellik olmayan çocuğun anne babası arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenesinde boy 73 cm (50 - 75 persentil), kilosu 9.8 kg (50 - 75 persentil) genel durumu orta, ateş 37° C, kalp tepe atımı (KTA) 102 dk /ritmik, orofarenks hafif hiperemik, gözlerde periorbital, ayak bileklerinde ve bacaklarında basmakla gode bırakan ödem saptandı. Kardiyovasküler sistem, S1 - S2 doğal/ritmik, ek ses-üfürüm saptanmadı. Solunum sistemi tabii idi. Batın muayanesinde organomegali yok idi. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin: 10.1 g/dl, hematokrit %31, lökosit: 5080/mm³, lenfosit: 880 µl (1000 - 3000 µl), total protein: 2.9 g/dL, albümin: 1.5 g/dL, immünglobulin (Ig) G: 484 mg/L (2200 - 9000 mg/L), Ig A: 110 mg/L (80 - 800 mg/L), Ig M: 346 mg/L (350 - 1250 mg/L), kalsiyum: 8 mg/dl, ferritin: 9 ug/L, B12: 422 mg/dl, folik asit: 4.5 mg/dl bulundu. Serum elektrolit, üre, kreatinin, total lipid, kolesterol, karaciğer fonksiyon testleri, C3 komplemanı normal idi. Tam idrar incelemelerinin-

de proteinüri saptanmadı. Gaita mikroskopisinde bol lökosit, eritrosit tespit edildi. Giardia antijeni negatif saptanırken *C. difficile* toksin B pozitif bulundu. Dışkıda immüno-diffüzyon band yöntemi ile (Nor partigen, Behring Diagnostica, German) çalışılan alfa-1 antitripsin > 1800 g/gün (0 - 100) saptandı. Üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisinde bulbus ve duodenumda refle veren beyaz renkli atılmış pamuk görünümü saptandı (Resim 1). Histopatolojik incelemede "duodenum villöz yapılarının düzenli olduğu ancak epitel altında lenfatik damar yapılarında ektazi" gözlemlendi. Bu bulguların lenfanjektazi ile uyumlu olduğu görüldü (Resim 2 - 3). Olgu klinik ve histopatolojik olarak protein kaybettiren enteropati olarak değerlendirildi.

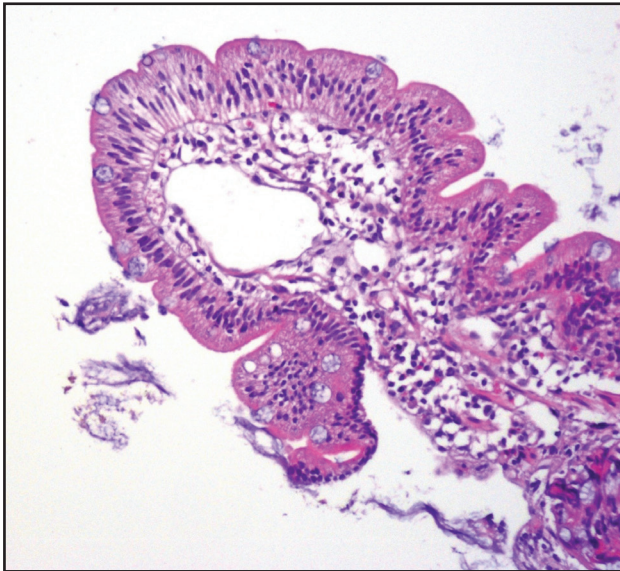
Hastaya IV sıvı, multivitamin desteği, metronidazol tedavisi (20 mg/kg/gün) verildi ve orta zincirli formula ile beslenmeye başlandı. İki kez albümin transfüzyonu yapıldı. Tedavinin onuncu gününde genel durumu iyileşip şikayetleri gerileyen hastanın lenfosit 1500, Ig G, A, M, E protein düzeyleri normal aralıkta, serum albümin düzeyi de 3 mg/dL ve *C. difficile* toksin B negatif saptandı. Halen sorunsuz olarak izlemimizdedir. Olgu sunumuyla ilgili olarak aileden yazılı onam alınmıştır.



Resim 1 Üst GİS endoskopisinde duodenumda refle veren beyaz renkli atılmış pamuk görünümü.



Resim 2 Duodenum biyopsisinde villuslar nispeten düzenli yapıda olup bazı villuslarda yüzey epitelin hemen altında ektazik lenfatik damarlar görülmektedir (Hematoksilen & Eozin x10).



Resim 3 Lamina propriada genişlemiş lenfatik damar yapısı (H&E x20).

TARTIŞMA

Protein kaybettiren enteropati, sindirim sisteminde mukozal erozyon, enflamasyon primer veya sekonder lenfanjiyektazi nedeniyle oluşan aşırı protein kaybıdır (1). Gelişmekte olan ülkelerde gastrointestinal sistemin parazitik infeksiyonlarına sık rastlanmaktadır. Parazitik enfeksiyonlardan biri olan *C. difficile* sağlıklı kişilerin %2 - 3'ünde, hastanede doğan çocukların kolon florasında %40 - 60 inaktif spor şeklinde bulunabilmektedir. İki yaş üstündeki çocukların ve erişkinlerin normal kolon florası *C. difficile* kolonizasyonunun engellenmesinde oldukça etkindir (8). *C. difficile* bakteri veya sporları ya asemptomatik kişilerden ya da özellikle el teması gibi çevresel etkenler ile bulaşabilmektedir. Oysa antibiyotik aracılıklı ishallerin %20'sinden, antibiyotik ilişkili kolitlerin %60 - 75'inden ve psödomembranöz kolitlerin %95'inden *C. difficile*'nin sorumlu olduğu bildirilmektedir (9). *C. difficile* enfeksiyonu özellikle ampicilin, amoksisilin, klindamisin, geniş spektrumlu sefalosporin veya florokinolon grubu antibiyotik ile ilişkili ishal gelişiminde önemli risk faktörlerinden birini oluşturmaktadır (6).

C. difficile ilişkili kolit patogenezinde ana neden, antibiyotiklerle kolonun normal bakteriyel florasının bozulması ve *C. difficile*'nin kolonize olmasıdır (8). *C. difficile* patojenik suşları, toksin A enterotoksin ve toksin B sitotoksin olmak üzere iki potent toksin oluşturur. Her iki toksin de insan kolon epitel hücrelerine bağlanır ve hasar verir. Kolon mukozasında inflamasyon ve psödomembranlar oluşur. Ancak duodenum mukozasına olan etkisi hakkında net bir bilgi olmamakla birlikte; bağırsak mukozasında gelişen enflamasyonun hücre bütünlüğünü değiştirerek mukoza geçirgenliğini artırması ve yüzeyel epitel kaybının bağırsak lümeninde protein kaçığına neden olması ve mukozal hasarın derecesi ile doğru orantılı olarak proteinden zengin sıvının epitelden kaçması olarak açıklanabilir. Etkene bağlı ishal genellikle antibiyotik

tedavisi başladıktan 4 - 9 gün sonra oluşmaktadır. Hastaların üçte birinde antibiyotik kesildikten sonra diyare başlar (8). Bizim olgumuzda da üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile verilen ampicilin - sulbaktam kullanımından bir hafta sonra antibiyotik ilişkili ishal (*C. difficile* enfeksiyonu) ve ardından da bacaklarında şişlik gelişmişti. Literatürde belirtildiği gibi *C. difficile* enfeksiyonunun kolon barsak duvarında enflamasyona yol açması sonucu kolon mukozası içerisine albümin sızarak hipoalbüminemi ve ödem ortaya çıkmaktadır. Nadiren bazı olgular plevral efüzyon veya asit ile de başvurabilirler (4,5,7).

Protein kaybeden gastroenteropati tanısı, alfa-1 antitripsin klerensindeki artışla konur. Alfa-1 antitripsin, karaciğerde sentezlenen bir glikoprotein olup albümininden daha yüksek bir moleküler ağırlığa sahiptir. Bağırsak lümenindeki proteoliz ve bozulmaya karşı dirençli olduğu için dışkıda bozulmadan atılır. Yüksek alfa-1 antitripsin klirensi, enteral protein kaybının arttığını gösterir (10).

Bizim olgumuzda da perorbital ve pretibial ödemin nedeni; gerek hipoalbüminemi, hipokalsemi, hipo-ferritinemi ve gaitada alfa-1 antitripsinin yüksek saptanması, gerek endoskopik incelemede duodenumda refle veren beyaz renkli atılmış pamuk görünümü ve histopatolojik lenfatik damar yapılarında ektazi gözlenmesi, *C. difficile* enfeksiyonu sonrası oluşan protein kaybettiren enteropati idi.

C. difficile enfeksiyonu tedavisinde ilk seçenek metronidazol olmakla birlikte antibiyotik kullanımı sorumlu etken ise antibiyotiğin kullanımına son verilmelidir. Ancak antibiyotik kullanılması gerekli ise klindamisin, sefalosporinler veya geniş spektrumlu penisilin dışı antibiyotikler tercih edilmelidir. Normal kolon florasının yeniden oluşumu *C. difficile* kolonizasyonunu engeller ve klinik iyileşmeye yardımcı olur (11). Ayrıca hipoproteinemi olan olgularda albümin infüzyonu, orta zincirden zengin, düşük yağlı ve protein içeren diyetle beslenme önerilmelidir (1,10).

Olgumuzda albümin düzeyi düşük olduğundan 2 kez albümin infüzyonu ve orta zincirli yağdan zengin formula ile beslenme önerileri ile metronidazol uygulandı. On gün sonra hastanın klinik bulguları düzeldi.

Büyüme ve gelişmesi yaşlılarıyla uyumlu olan, malabsorbsiyon öyküsü olmayan, ishal ve vücudunda yaygın ödemle başvuran olgularda antibiyotik kullanım öyküsü sorgulanmalı, *C. difficile*'e bağlı antibiyotik ilişkili kolitlerde, proteinüri saptanmadığı olgularda noninvaziv bir test ile gaitada alfa-1 antitripsin araştırılarak PKE akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çatışması ve Finans: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur. Bu çalışmaya finansal destek veren kaynak(lar) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Weid der von YP. Lymphatic disorders. In: Walker WA, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, et al, eds. Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 6th ed. PMPH-USA; 2018:945-96.
2. Sullivan PB, Lunn PG, Northrop-Clewes CA, Farthing MJ. Parasitic infection of the gut and protein-losing enteropathy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;15:404-7.
3. Urganci N, Gulec SG, Kalyoncu D, Karaman S. Evaluation of paediatric patients with protein losing enteropathy a single centre experience. West Indian Med J 2013;62:186-9.
4. Dansinger ML, Johnson S, Jansen PC, et al. Protein-losing enteropathy is associated with *Clostridium difficile* diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. Clin Infect Dis 1996;22:932-7.
5. Rybolt AH, Bennett RG, Laughon BE, et al. Protein-losing enteropathy associated with *Clostridium difficile* infection. Lancet 1989;1:1353-5.
6. McCollum DL, Rodriguez JM. Detection, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:581-92.

7. Hookman P, Barkin JS. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:1554-80.
8. Kelly CP, LaMont T. *Clostridium difficile* infection. *Annu Rev Med* 1998;49:375-90.
9. Côté GA, Buchman AL. Antibiotic-associated diarrhoea. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:361-72.
10. Landzberg BR, Pochapin MB. Protein-losing enteropathy and gastropathy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001;4:39-49.
11. Moyenuddin M, Williamson JC, Ohl CA. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: current strategies for diagnosis and therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:279-86.